

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Experimentální chirurgie



MUDr. Petr Fulín

Vliv kvality artikulačních UHMWPE vložek na životnost kloubních náhrad

The influence of the quality of articulation UHMWPE inserts on the lifetime of
joint replacements

Disertační práce

Školitel:

Prof. MUDr. David Pokorný, CSc.

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.10.2015

MUDr. Petr Fulín

Podpis:

Identifikační záznam:

FULÍN, Petr. *Vliv kvality artikulačních UHMWPE vložek na životnost kloubních náhrad. [The influence of the quality of articulation UHMWPE inserts on the lifetime of joint replacements]*. Praha, 2015. Počet stran: 134, počet příloh: 1. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 1. Ortopedická klinika 1.LF UK a FN Motol 2015. Školitel: Prof.MUDr. Pokorný David, CSc.

Abstrakt

Tato práce se v první části zaměřuje na seznámení s problematikou vysokomolekulárního polyetylénu (UHMWPE) v ortopedii. Pojednává o historii, vlastnostech i procesech, které vedou k selhání UHMWPE komponenty kloubní náhrady.

Experimentální část ověřuje platnost vyslovených hypotéz. Seznamuje čtenáře s experimentálním ověřením vlivu jednotlivých druhů sterilizace na oxidační stabilitu laboratorně připravených vzorků UHMWPE i explantovaných komponent kloubních náhrad pomocí metod mikroskopie pomocí infračerveného záření, elektronové spinové rezonance, mechanických zkoušek a zkoušek mikrotvrdosti. Další experimentální měření na rozsáhlém souboru explantovaných komponent náhrad kyčelního a kolenního kloubu ověřuje platnost hypotézy, že velikost oxidačního poškození má vliv na životnost kloubních náhrad. Třetí část experimentální studie mapuje míru oxidačního poškození jednotlivých lokalit kloubní náhrady kyčelního a kolenního kloubu. V závěrečné fázi experimentálně prokazujeme fakt, že míra oxidačního poškození má vliv na nadmolekulární strukturu UHMWPE.

Z výše zmíněných experimentů jsou v závěru jasně definované doporučení pro klinickou praxi, které by měly vést k prodloužení životnosti kloubních náhrad v ortopedii.

Klíčová slova

UHMWPE; oxidace; životnost; infračervená spektroskopie; kloubní náhrada

Abstract

This thesis focuses on the introduction with the problems of high molecular weight polyethylene (UHMWPE) in orthopedics in the first part. It discusses the history, properties and processes that lead to the failure of UHMWPE joint replacement components.

The experimental part validates the hypotheses expressed. It acquaints readers with the experimental verification of the effect of different types of sterilization on the oxidative stability of laboratory prepared samples and explanted UHMWPE joint replacement components using methods of infrared microscopy, electron spin resonance, mechanical tests and tests of microhardness. Other experimental measurements on a large set of explanted components of hip and knee total joint replacements validates the hypothesis that the amount of oxidative damage affects the lifespan of joint replacements. The third part of the experimental study maps the degree of oxidative damage in different places of the hip and knee joint replacements. In the final part we experimentally demonstrate the fact that the rate of oxidative damage has an effect on supramolecular structure of the UHMWPE.

From the above experiments are concluded clearly defined recommendations for clinical practice, which should lead to extend the lifespan of total joints replacements in orthopaedics.

Keywords

UHMWPE; oxidation; lifespan; infrared spectroscopy; joint replacement

Poděkování

Rád bych poděkoval Prof.MUDr. Antonínu Sosnovi, DrSc., který se stal mým učitelem od mých prvních ortopedických krůčků a přivedl mě i k tématu mé disertační práce. Velmi si cením jeho přístupu k mé osobě a vytvoření přátelské atmosféry na klinice, kde vznikala má práce a kde jsem měl tu čest se učit oboru ortopedie. Rád bych poděkoval též současnému přednostovi kliniky Prof.MUDr. Ivanu Landorovi, CSc., který uchovává přátelskou atmosféru pracoviště s možností kdykoli přijít s prosbou o radu nebo pomoc.

Práce je založena na multioborové spolupráci řady odborníků, bez jejichž přispění by tato práce nikdy nemohla vzniknout. Nejvíce díků patří celému týmu Ústavu makromolekulární chemie AV ČR pod vedením Doc. RNDr. Miroslava Šloufa, Ph.D. za ochotnou spolupráci na našich společných projektech, včetně vzniku této práce. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Kaspříkové Ph.D. za pomoc při statistickém hodnocení výsledků.

Speciální poděkování bych rád věnoval mému školiteli a příteli Prof.MUDr. Davidu Pokornému, CSc., který je od první chvíle mého pobytu na klinice příkladným školitelem a mým odborným vzorem. Cením si zejména jeho přátelství nejen v pracovním, ale i osobním životě, ale i jeho pracovního nasazení a mravenčí práce. Jeho ochota poradit a pomoci mi byla oporou v mnoha těžkých situacích.

Při výčtu poděkování nemohu zapomenout na svou rodinu. Zejména děkuji své manželce Tereze a svým dvěma dcerám za vytvoření perfektního zázemí pro můj pracovní a studijní život. Jejich ochota a pochopení v řadě nelehkých situací je velkou obětí, které si nesmírně vážím.

Seznam nejčastěji použitých zkratk

CFR – carbon fiber reinforced (vyztužený uhlíkovými vlákny)

CR – krystalinita

EHL – elasto-hydrodynamická lubrikace

ESR – elektronová spinová rezonance

EtO – ethylenoxid

FBA – funkční biologická aktivita

FRC – koncentrace volných radikálů

GUR – granular UHMWPE Ruhrchemie

HDPE – high density polyethylene

IR – infračervená spektroskopie

LDPE – low density polyethylene

LWR – linear wear rate

MH – mikrotvrdost

OI – oxidační index

PAEK – polyaryletherketon

PCU – polycarbonate urethan

PEEK – polyetheretherketon

PL – peak load

RANKL – receptor activator of nuclear factor – kappa B ligand

RSA – radiostereometrická analýza

SBA – specifická biologická aktivita

SPT – small punch test

TEP – totální endoprotéza

THA – total hip arthroplasty

UD –ultimate displacement

UHMWPE – ultra high molecular weight polyethylene

UL – ultimate load

VI – transvinylenový index

VWR – volumetric wear rate

WTF – work to failure

XLPE (CLPE) – cross-linked polyethylene

Obsah

Teoretická část

1. Úvod.....	10
2. Historie použití UHMWPE	12
3. Vlastnosti UHMWPE.....	16
3.1 Struktura UHMWPE	16
3.2 Výroba UHMWPE	18
3.3 Modifikace UHMWPE.....	20
3.3.1 UHMWPE 1. generace	21
3.3.2 UHMWPE 2. generace	22
3.3.3 UHMWPE 3. generace	25
3.4 Srovnání UHMWPE různých generací	28
4. Sterilizace.....	30
5. Aseptické uvolnění v důsledku otěru UHMWPE	32
5.1 Tribologie otěru UHMWPE	32
5.2 Kvantifikace otěru in vivo	35
5.3 Kvantifikace otěru in vitro	37
5.4 Párování artikulačních materiálů	38
5.4.1 Párování kov-UHMWPE.....	40
5.4.2 Párování keramika-UHMWPE	40
5.5 Polyetylenová choroba	42
6. Aseptické uvolnění v důsledku oxidativní degradace.....	48
7. Alternativní artikulační materiály	51
7.1 Párování kov-kov (metal-on-metal, M-O-M).....	51
7.2 Párování keramika-keramika (ceramic-on-ceramic, C-O-C)	53
7.2.1 Korundová keramika (Alumina, Al_2O_3)	54
7.2.2 Zirkoniová keramika (ZrO_2)	55
7.2.3 Zirkoniem tvrzená korundová keramika (ZTA- Zirconia Toughened Alumina matrix composite)	55
7.2.4 Oxidovaná zirkonová keramika (Oxidized zirconia).....	56
7.2.5 Keramika z nitridu křemíku (Silicon Nitride Si_3N_4).....	56
7.3 Vlastnosti keramických materiálů	56
7.4 Polyaryletherketony (PAEK).....	57
7.5 Polykarbonát-urethan	59

Experimentální část

8. Úvod.....	60
9. Hypotézy	62
9.1 Hypotéza 1	63

9.1.1 Hypotéza 1A	64
9.1.2 Hypotéza 1B	76
9.1.3 Diskuze k hypotézám 1A a 1B	78
9.1.4 Závěr	80
9.2 Hypotéza 2.....	81
9.2.1 Úvod	81
9.2.2 Materiál a metodika	81
9.2.3 Výsledky	86
9.2.4 Diskuze	97
9.2.5 Závěr	103
9.3 Hypotéza 3.....	104
9.3.1 Úvod	104
9.3.2 Materiál a metodika	104
9.3.3 Výsledky	105
9.3.4 Diskuze	109
9.3.5 Závěr	110
9.4 Hypotéza 4.....	111
9.4.1 Úvod	111
9.4.2 Materiál a metodika	111
9.4.3 Výsledky	112
9.4.4 Diskuze	114
9.4.5 Závěr	115
10. Klinické výstupy pro praxi.....	116
11. Literatura.....	120

1. Úvod

Umělé kloubní náhrady se v posledních 40 letech staly standardní metodou léčby řady ortopedických onemocnění. Ve vyspělých zemích je v současné době implantováno zhruba 1000 - 1200 kloubních náhrad na 1 milion obyvatel (Kurtz 2009). Od let 80. a zejména pak 90. došlo k prudkému nárůstu operovaných pacientů a aloplastika se stala standardní metodou léčby. Jestliže v roce 1992 se v USA implantovalo cca 140 000 TEP kyčelního kloubu a 200 000 TEP kolena, pak v roce 2006 to bylo přes 220 000, resp. 500 000 (Kurtz 2009). Odhaduje se, že četnost aloplastiky kyčle v dalších 20 letech zaznamená nárůst na 170% dnešních čísel. Souběžně narůstá pochopitelně i revizních operací. V důsledku těchto faktů se výzkumu a vývoji materiálů pro TEP, které by vykazovaly vyšší odolnost vůči otěru, věnuje mimořádné úsilí na celém světě. Pokrok v této oblasti je však charakteristický tím, že nezbytnou nutností při objektivním hodnocení stávajících technologií a hledání nových cest je široká spolupráce klinických ortopédů s dalšími, specializovanými vědeckými pracovišti. Možná i proto, pokud hledáme ve světové odborné literatuře, můžeme zaznamenat určité opoždění průniku informací z oblasti základní vědy a výzkumu do oblasti ortopedie.

Ultravysokomolekulární polyetylén (ultra-high molecular weight polyethylene, UHMWPE) je již řadu let nepostradatelným materiálem pro výrobu artikulačních komponent kloubních náhrad. Vzhledem k vynikající biokompatibilitě, dobrým kluzným a vyhovujícím mechanickým vlastnostem a v neposlední řadě příznivým poměrem cena/kvalita se UHMWPE používá k výrobě veškerých artikulačních komponent náhrad kolenního, ramenního, loketního a hlezenního kloubu a většiny náhrad kloubu kyčelního (Fulín et al. 2011, Pokorný et al. 2012).

Přesto, vzhledem ke značnému pohybovému zatížení operovaných kloubů, zůstává polyetylénový otěr jednou z hlavních příčin selhání TEP a tudíž i jedním z hlavních témat výzkumů v oblasti aloplastiky (Roth et al. 2010).

V klinické praxi se lékaři setkávají se skutečností, že opotřebení polyetylénových artikulačních vložek u konkrétních pacientů je značně rozdílné, v mnoha případech naprosto nekoresponduje s délkou expozice, s hmotností pacienta, s proklamovanými laboratorními údaji výrobců a už vůbec ne s cenou implantátu (Weissinger et al. 2010). Jasný průkaz o faktické kvalitě polyetylénových komponent je velmi obtížné získat bez použití vlastních, nezávislých a objektivních

měření vlastností UHMWPE, protože existuje množství faktorů, které mohou životnost kloubní náhrady ovlivňovat (McKellop et al. 1995, Williams et al. 1998, Roth et al. 2010). Na základě těchto faktů vznikla v roce 2000 na 1.Ortopedické klinice 1.LF UK a FN Motol výzkumná skupina pro studium problematiky životnosti a opotřebení kloubních náhrad založená profesorem Sosnou. Pracovní tým navázal těsnou multidisciplinární spolupráci s Ústavem makromolekulární chemie AV ČR a Katedrou biochemie Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Později se do spolupráce zapojila i firma Beznoska vyrábějící kloubní náhrady. Postupně se v rámci multioborové spolupráce zapojila do výzkumu i Katedra biomechaniky člověka ČVUT v Praze. Tento multioborový výzkumný tým se již po dobu 15 let nepřetržitě věnuje analýze faktorů, které výrazným způsobem ovlivňují životnost kloubních náhrad. Výstupem spolupráce je kapitola v monografii o revizních operacích náhrad kyčelního kloubu, řady publikací v impaktovaných i neimpaktovaných časopisech a nesčetně odborných prezentací na tuzemských i zahraničních kongresech.

2. Historie použití UHMWPE

Počátek tzv. „low friction arthroplasty“ je neodmyslitelně spjat se jménem sira Johna Charnleyho (obr. 2.1). Sir Charnley se narodil 29.srpna 1911 v Bury v Lancashiru. Studium medicíny absolvoval v roce 1936. Od roku 1940 působil jako chirurg v armádě. Po válce pracoval v Manchesteru pod vedením sira Harryho Platta, který odešel jako konzultant v roce 1946 do nemocnice ve Wrightingtonu na nově vzniklé pracoviště ortopedie. Sir Charnley se stal díky přátelství s Harry Platem hostujícím chirurgem ve Wrightingtonu, kam úplně přešel v roce 1962. V roce 1977 získal rytířský řád.



Obr. 2.1. Sir John Charnley

Hned od počátku působení ve Wrightingtonu se projevil Charnleyho talent a prozíravost. Postupně rozvinul koncept superseptických operačních sálů a pomocí zavedení „greenhouse“ operativity v roce 1962 se snížil počet infekcí ze 7% na 1,3%, v roce 1972 to bylo už jen 0,3% (Kurtz 2009). Sir Charnley se již od počátků své výzkumné práce věnoval aloplastice. Držel se základní myšlenky, že zásadním faktorem pro úspěch aloplastiky je optimalizace tření, lubrikace a otěru artikulujících povrchů. Domníval se, že nelze spoléhat na hydrodynamickou lubrikaci jako u fyziologického kloubu, ale je nutné hledat biokompatibilní materiály, které by měly optimální otěrové vlastnosti v mezní nebo smíšené lubrikaci (Kurtz 2009, Pokorný et al. 2012). Proto se hovoří o tzv. „low friction arthroplasty“. Své první implantáty vyráběl doma, později v dílně v nemocnici ve Wrightingtonu. Významným bodem je jeho spolupráce od roku 1958 s technikem Harry Cravenem. První implantáty

tvořené tenkou jamkou a hlavičkou byly vyrobeny z teflonu (polytetrafluorethylen - PTFE) v roce 1958 (Kurtz 2009). Další generace byly tvořeny jamkou z PFTE a dřikem s kovovou hlavicí typu Austin Moore nebo Thompson. K fixaci jamky používal cement pro dentální účely Nu-Life, od roku 1966 pak cement CMW (calculated molecular weight) firmy Dental Manufacturing Company, Blackpool, Velká Británie (Kurtz 2009). Zpočátku převažoval názor, že čím větší je hlavice protézy, tím menší je kontaktní tlak. Proto první hlavice byly vyráběny v průměru 41,5mm. Zároveň ale platí, že čím menší hlavice, tím menší třecí moment. Další generace hlaviček měly tudíž tendenci ke zmenšování průměru, postupně přes velikosti 28,5, 25,5 až k 22,225mm (Charnley 1961). Pátá generace implantátu byla složena z cementované PFTE jamky a cementované kovové femorální komponenty s hlavičkou o průměru 22,225mm. Do 3 let od implantace ale došlo až k 99% selhání s nutností revize (Charnley 1979). Charnley tak dospěl k poznání, že nízký koeficient tření nesouvisí s mírou otěru. V té době vzniknul pod vedením Harryho Cravena první přístroj na simulaci pohybu.

V květnu roku 1962 přijíždí do nemocnice ve Wrightingtonu obchodník V.C. Bins a ukazuje Harrymu Cravenovi vzorky nového materiálu - UHMWPE. Ten vzorky ukazuje siru Charnleymu, ten ale odmítá materiál jako nezajímavý (Waugh et al. 1990). Craven si však vzorky ponechává, a když Charnley odcestoval na kongres do Kodaně, tak tento materiál tajně testuje na simulátoru otěru. Výsledky byly vynikající. Po návratu Charnleyho z Kodaně mu Craven ukazuje výsledky testování. Charnley tyto výsledky akceptuje a rozhoduje se materiál zkoušet. Charnley si nechal voperovat kousek UHMWPE do vlastního stehna, aby ověřil biokompatibilitu, teprve poté se rozhoduje pro vývoj jamky náhrady kyčelního kloubu. V listopadu 1962 Charnley poprvé implantuje jamku kyčelního kloubu z UHMWPE (Charnley 1979). Pod obchodním názvem RCH-1000 začala UHMWPE vyrábět firma Ruhrchemie (Německo). Hlavní surovinou pro výrobu je reaktivní plyn etylén, který se spojuje do extrémně dlouhých řetězců UHMWPE za vhodně nastavených podmínek (koncentrace, tlak, teplota). Prvním krokem výroby UHMWPE je příprava prášku, který je tvořen zrny o velikosti zhruba 0,1 mm. Druhým krokem je tzv. konsolidace: lisování prášku nebo jeho extruze (Kurtz 2009). Jamky z polyetylénu byly až do roku 1968 sterilizovány zabalením do gázy a namočením do glutaraldehydu (Cidex). Od roku 1968 byla zavedena sterilizace gama zářením (dávka 2,5Mrad). 19. října 1971 píše kompetentní organizace Scottish Home and Health Department dopis siru

Charnleyovi a vyzývá jej k zavedení sterilizace pomocí ethylenoxidu. Ten to ale odmítá, neboť tehdy nebyl důvod sterilizaci gama paprsky zpochybňovat. Sterilizace ethylenoxidem tak byla zavedena až o 20 let později, kdy byly prokázány negativní vlivy ozáření na strukturu polyetylenu. Zajímavostí je rovněž fakt, že v roce 1971 se testoval v Charnleyově laboratoři i UHMWPE ozářený 10Mrad. Šlo tedy o vysoce síťovaný polyetylén, jehož značně lepší vlastnosti nebyly v tu dobu odhaleny a tato technologie úpravy pronikla do praxe až o 27 let později v roce 1998 (Kurtz 2009). UHMWPE se brzy rozšířil po celém světě a jeho modernější podoby jsou do dneška považovány za zlatý standard při výrobě kloubních náhrad.

Přestože UHMWPE v kloubních náhradách vykazoval dobré výsledky, již od 70. let začali někteří výzkumníci hledat alternativní materiály pro artikulační komponenty TEP. První směr výzkum byl veden snahou zlepšit mechanické vlastnosti UHMWPE a vyrobit tužší polymer, který by byl odolnější vůči otěru a/nebo mechanické penetraci ze strany kovových komponent TEP. Na začátku 70. let tak proběhl v USA pokus zavést do klinické praxe UHMWPE vyztužený uhlíkovými vlákny (CFR UHMWPE = carbon fiber reinforced UHMWPE), který dostal komerční název Poly II. Došlo ovšem k několika velmi rychlým selháním TEP s Poly II a materiál byl stažen z trhu (Wright, Astion et al. 1988, Wright, Rimnac et al. 1988). Na sklonku 80. let pak firmy DePuy a DuPont společně vyvinuly nový typ UHMWPE s komerčním názvem Hylamer, který byl patentován v roce 1991 firmou DuPont de Nemours Company (Wilmington, USA). Materiál se vyznačoval vysokou krystalinitou neboli vyšším podílem krystalické fáze ve struktuře polymeru, což mělo zaručit vyšší tuhost. U řady pacientů se však jamky z tohoto typu UHMWPE neúměrně brzy opotřebovaly a u 50% případů bylo nutno je do 10 let reimplantovat. Proto byl na přelomu tisíciletí zcela stažen z trhu (Ries et al. 1996, Skwara et al. 2008).

Druhý směr výzkumu směřoval k prvním pokusům o síťování UHMWPE. V Japonsku byl do klinické praxe zaveden první typ vysoce síťovaného UHMWPE – jednalo se o materiál radiačně síťovaný gama zářením na vzduchu, a to na dnešní poměry nezvykle vysokou dávkou přes 1000 kGy (100 Mrad) (Oonishi et al. 1995). Nezávisle zavedli vysoce síťovaný UHMWPE v Jihoafrické republice, kde byl UHMWPE radiačně síťován za přítomnosti acetylenu dávkou 700 kGy (Grobbelaars et al. 1978). V 80. letech britská firma (Thackaray Ltd., Leeds) vyvinula HDPE,

který mohl být chemicky síťován pomocí silanů, ale kloubních náhrad z tohoto materiálu bylo nakonec implantováno jen 22 (Wroblewski et al. 1996). V souhrnu lze nicméně konstatovat, že tyto pionýrské pokusy o síťování polyethylenu mají dnes už jen historický význam.

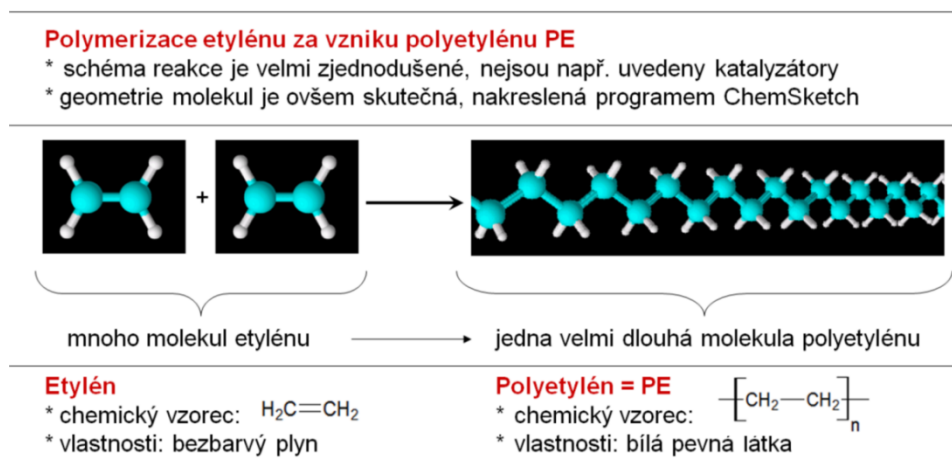
Třetí směr výzkumu směřoval ke zcela novým typům materiálů pro TEP. Především se již od konce 30. let vyvíjely celokovové kloubní náhrady a v 70. letech se výrazně začaly prosazovat keramické materiály (viz.kap. 7.2).

3. Vlastnosti UHMWPE

Vysokomolekulární polyetylén (UHMWPE) si na poli kloubních náhrad stále drží pozici zlatého standardu a lze konstatovat, že ve všech vyspělých zemích kloubní náhrady založené na UHMWPE převažují.

3.1 Struktura UHMWPE

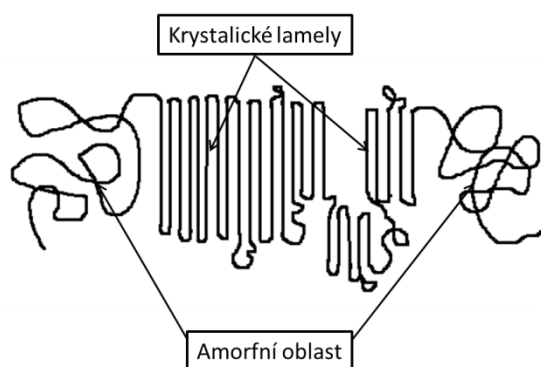
Polyetylén je termoplastický polymer, jehož vlastnosti silně závisí na jeho molekulární i nadmolekulární struktuře, dané polymerací a následným zpracováním. Obecně vzniká dlouhý polymerní řetězec spojením (polymerací) mnoha malých molekul (monomerů). Konkrétně je řetězec pevného polymeru UHMWPE tvořen spojením mnoha molekul plynného ethylenu C_2H_4 za vzniku dlouhé molekuly se vzorcem $(-C_2H_4-)_n$, kde polymerační stupeň n dosahuje velmi vysokých hodnot, v případě UHMWPE kolem 200 000 (tj. jedna molekula UHMWPE vzniká spojením zhruba 200 000 molekul etylénu). Názorně, i když velmi zjednodušeně, je polymerace UHMWPE znázorněna na obr. 3.1.1.



Obr. 3.1.1. Schéma polymerace polyethylénu (PE), které v této zjednodušené podobě platí pro všechny zde diskutované typy polyethylénu (LDPE, HDPE, UHMWPE) (z archivu ÚMCH AV ČR)

Existuje mnoho typů polyethylénu. Za dva základní typy lze označit polyetylén o nízké hustotě (LDPE, low-density polyethylene) a polyetylén o vysoké hustotě (HDPE, high-density polyethylene). LDPE má na základním řetězci relativně četné bočné větve, které brání pravidelnému, těsnému uspořádání makromolekul a následné krystalizaci. Tento typ tudíž vykazuje nižší podíl hustší krystalické fáze a

nižší průměrnou hustotu ($\rho = 0,91\text{--}0,93 \text{ g/cm}^3$; odtud LDPE). Naopak u HDPE jsou molekuly velmi málo rozvětvené a tudíž více uspořádané v hustší krystalické fázi, takže roste i průměrná hustota materiálu ($\rho = 0,94\text{--}0,96 \text{ g/cm}^3$; odtud HDPE). U běžných komerčních typů LDPE i HDPE nepřesahuje relativní molekulová hmotnost cca 0.2 miliónu g/mol. Speciální typy polyetylénu o vysoké hustotě, používané pro náročnější aplikace včetně ortopedických, však mohou mít relativní molekulovou hmotnost řádově vyšší: 2 - 9 miliónů g/mol; pak jsou označovány jako ultravysokomolekulární polyetylén (UHMWPE, ultra-high molecular weight polyethylene). Všechny shora zmíněné typy polyetylénu se kromě struktury liší též aplikačními vlastnostmi. Pokud jde o polymer UHMWPE, v důsledku extrémně dlouhých polymerních řetězců je schopnost krystalizace makromolekul poněkud omezena. Podíl krystalické fáze je tudíž ve srovnání se standardními typy HDPE podstatně menší a činí kolem 50 %. Krystalické lamely jsou rozptýleny v kontinuální amorfni fázi (obr. 3.1.2). Charakteristická struktura uděluje tomuto polymeru vlastnosti požadované pro dlouhodobou artikulaci polyetylénové jamky s kovovou či keramickou komponentou, především velmi vysokou odolnost vůči otěru, nízký koeficient tření, ale i značnou pevnost, houževnatost a odolnost proti únavě materiálu. V neposlední řadě vykazuje UHMWPE též velmi dobrou biokompatibilitu, a to přinejmenším dokud se z něho nezačnou uvolňovat větší množství otěrových částic (Kurtz 2009).



Obr. 3.1.2. Schéma morfologie UHMWPE. Volně podle Kurtze (Kurtz 2009).

3.2 Výroba UHMWPE

Komerční výroba UHMWPE byla zahájena, jak bylo již uvedeno, v 50. letech minulého století ve firmě Ruhrchemie AG (Německo). K výrobě byl použit tzv. Zieglerův proces.

Hlavní surovinou pro výrobu je vždy reaktivní plyn etylén, který se spojuje do extrémně dlouhých řetězců UHMWPE za vhodně nastavených podmínek (koncentrace, tlak, teplota) a za přítomnosti speciálních katalyzátorů (katalyzátory vedou reakci žádoucím směrem, tj. ke vzniku dlouhých molekul). Kvalita katalyzátorů v posledních letech výrazně stoupla, takže se minimalizovalo riziko nečistot (např. nežádoucí produkty či zbytky katalyzátorů ve finálním produktu).

Prvním krokem výroby UHMWPE je tedy příprava prášku, který je tvořen zrny o velikosti zhruba 0,1 mm. Výrobou vysoce čistého UHMWPE prášku pro medicínální účely (tzv. medical grade UHMWPE) se dříve zabývala firma Hoechst (ještě dříve Ruhrchemie) (Německo) pod názvem Chirulen P, po její transformaci nyní produkci zajišťuje firma Ticona (Německo, USA). Tato firma vyrábí v současnosti dva polymery s obchodním názvem GUR 1020 a GUR 1050. Název GUR vznikl se slov Granular, UHMWPE a Ruhrchemie. Polymery se liší molekulovou hmotností, GUR 1020 má o něco kratší řetězce ($M_w \approx 4 \times 10^6$ g/mol) než GUR 1050 ($M_w \approx 7 \times 10^6$ g/mol). Do roku 2002 Ticona vyráběla ještě GUR 1120 a 1150, kde číslice 1 na druhém místě čísla označovala obsah stearanu vápenatého (kalciumstearát), který byl do té doby přidáván jako lubrikant pro usnadnění výrobního procesu. Po zkvalitnění technologie však kalciumstearát již není třeba přidávat. Od roku 2009 Ticona dodává práškovou formu GUR 1020-E a 1050-E s obsahem vitamínu E.

Druhým krokem při výrobě UHMWPE je tzv. konsolidace. Jde o mimořádně důležitý krok, který do značné míry může ovlivnit nadmolekulární strukturu polymeru a jeho fyzikální vlastnosti. Během konsolidace je prášek za vysokých teplot a tlaků přeměněn na kompaktní materiál. Ke konsolidaci jsou nyní užívány dvě základní technologie:

a) První technologie, která vznikla v 50. letech minulého století v Evropě, spočívá v lisování prášku získaného polymerací ve formě o velikosti 1x2 metry po dobu více než 24 hodin. Produktem jsou velké desky tloušťky 4 - 8 cm, z nichž se

vyříznou metr dlouhé tyče, které jsou nakonec dalšími firmami používány k výrobě kloubních náhrad. Tuto technologii označovanou jako „compression molding“ užívají v současnosti firmy Orthoplastics (Anglie) a MediTECH/Quadrant (Vreden, Německo).

b) Druhá základní technologie, která vznikla v 70. letech v USA, je založena na slisování a extruzi prášku - tzv. „ram extrusion“. Produktem jsou přímo válcové tyče o průměrech od 20 – 80 mm, ze kterých se pak finální výrobek získá strojním obráběním, stejně jako v předchozím případě. Tuto technologii používají obě shora uvedené firmy (Orthoplastics, MediTECH) a navíc ještě menší firma Westlake Plastics (USA).

Z dalších, novějších, ale zatím méně používaných technologií lze uvést tzv. „Hot Isostatic Pressing“ neboli „HIPing“. Je vyvinutá firmou ArCom (USA) a nyní ji k výrobě užívá Biomet (USA). Proces sestává ze dvou hlavních kroků. V první fázi se slisuje prášek do tyčové formy za studena (cold isostatic pressing) a v druhé fázi probíhá finální konsolidace tyče za horka (což je vlastní „hot isostatic pressing“). HIPing má tedy podobný charakter jako první zmíněná technologie „compression molding“.

Poslední za zmínku stojící technologií je vtláčování práškového UHMWPE do formy, která odpovídá finálnímu produktu (direct compression molding). Od této metody se však postupně ustoupilo vzhledem k obtížné kontrole homogenity vzniklého materiálu.

K výrobě artikulačních komponent kloubních náhrad pomocí konsolidace jsou v současnosti užívány dva typy vysokomolekulárního práškového medicínálního UHMWPE:

1. UHMWPE konsolidovaný z prášku GUR 1020. Jeho molekulová hmotnost je $4,4 \times 10^6$ g/mol. Je vyráběn buď pomocí „compression molding“ (firma MediTech jej označuje jako Chirulen 1020) nebo pomocí „ram extrusion“ (firma MediTech jej označuje jako Extrulen 1020). Udávaná míra otěru je $49 \text{ mm}^3/\text{milión}$ pohybových cyklů (Kurtz 2009).

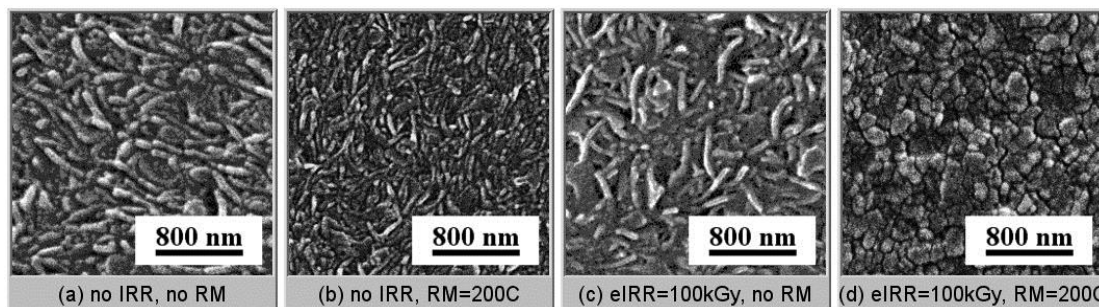
2. UHMWPE konsolidovaný z prášku GUR 1050 o mírně vyšší molekulové hmotnosti- $7,3 \times 10^6$ g/mol. Lze jej opět vyrábět pomocí obou hlavních

technologií (a následně je označován jako Chirulen 1050 či Extrulen 1050). Udávaná míra otěru je mírně nižší - 45 mm³/milión pohybů cyklů (Kurtz 2009).

Uvedené materiály (Chirulen 1020, Chirulen 1050, Extrulen 1020, Extrulen 1050 z firmy MediTech/Quadrant (Německo)) a jejich ekvivalenty od dalších výrobců představují základní typy v současnosti používaných UHMWPE. Tyto základní polymery se svými vlastnostmi významněji neliší. Jak ale bylo opakovaně prokázáno, další modifikace (tj. ozařování, tepelné úpravy, sterilizace), mohou výsledné vlastnosti (odolnost vůči otěru, pevnost, tažnost aj.) změnit mnohem více, a to v pozitivním i negativním směru (Slouf, Synkova et al. 2008, Slouf et al. 2009).

3.3 Modifikace UHMWPE

Strukturu a vlastnosti základních polymerů UHMWPE můžeme významně ovlivnit následnými modifikacemi, jak je názorně demonstrováno na obr. 3.3.1. Modifikace zpravidla zahrnují ozařování, tepelné úpravy a na závěr vždy sterilizaci (Collier et al. 1996, Williams et al. 1998, McKellop et al. 2000). V literatuře se hovoří o třech generacích UHMWPE. Každá generace UHMWPE reprezentuje určitý způsob modifikace struktury a vlastností materiálu.



Obr. 3.3.1. Ukázka nadmolekulární struktury UHMWPE a jejich změn v závislosti na podmínkách dalšího zpracování (modifikace). Změnám struktury odpovídají i změny užitných vlastností materiálu. Mikrofotografie z rastrovacího elektronového mikroskopu (scanning electron microscope, SEM) ukazují (a) originální/panenský UHMWPE, (b) UHMWPE po tepelné úpravě při 200 °C, (c) UHMWPE po ozáření urychlenými elektrony radiační dávkou 100 kGy, (d) UHMWPE po ozáření urychlenými elektrony (100 kGy) a tepelné úpravě (200 °C). Bílé oblasti jsou krystalické lamely, tmavé oblasti jsou vyleptané amorfnní oblasti. Z archívu Ústavu Makromolekulární Chemie Akademie Věd ČR (Slouf, Synkova et al. 2008).

3.3.1 UHMWPE 1. generace

První generace UHMWPE představuje de facto panenský medicínální UHMWPE, který je pouze sterilizován, a to zpravidla standardním postupem - gama zářením s dávkou v rozsahu 25–40 kGy (tj. 2,5–4 Mrad). Sítování ani tepelné úpravy nejsou součástí výroby. Pokud jde o sterilizaci, zpočátku, tj. v 60. letech se používaly chemické způsoby sterilizace, např. pomocí aldehydů (glutaraldehyd, formaldehyd) (Fulín, Pokorný et al. 2014). Tento postup byl hygieniky odmítnut z hlediska nedostačující likvidace sporulujících mikroorganismů.

O něco později, tj. zhruba od 70. let minulého století, se prosadila sterilizace **gama zářením** přímo na vzduchu (gama sterilization). V 90. letech vědci odhalili hlavní nevýhodu sterilizace gama zářením na vzduchu, a to snížení odolnosti materiálu vůči oxidativní degradaci. Místo ozařování na vzduchu (in air) a uchovávání UHMWPE vložek ve standardních obalech (gas-permeable packaging) se přistoupilo k ozařování za omezeného přístupu vzduchu (low-oxygen atmosphere, inert atmosphere) a vložky se začaly balit do obalů dále omezujících přístup vzduchu (barrier packaging). Ani následné vylepšení metodiky tak, že se UHMWPE ozařoval v inertní atmosféře, nevedlo k úplnému odstranění problému. Bylo totiž prokázáno, že při tomto způsobu sterilizace dochází k okamžité i dlouhodobé oxidativní degradaci UHMWPE (viz. kapitola 6.) (Fulin, Pokorny et al. 2014), přičemž oba procesy jsou spojeny se zhoršením odolnosti vůči otěru i dalších mechanických vlastností. Výsledkem oxidace je štěpení řetězců a následné zhoršení odolnosti vůči otěru i dalších mechanických vlastností. Zhoršení vlastností kvůli oxidativní degradaci se samozřejmě projeví snížením životnosti kloubních náhrad. Proto byly hledány jiné metody sterilizace, které by nijak neměnily materiálové vlastnosti komponent.

Postupně je proto sterilizace ozářením nahrazována technologiemi, založenými na expozici výrobku **plynnému ethylenoxidu** nebo **plynné plazmě** (Reeves et al. 2000). Plazma je čtvrté skupenství hmoty charakteru ionizovaného plynu. Vlastní sterilizace pomocí ethylenoxidu (EtO) pro UHMWPE komponenty se provádí tak, že povrch polymeru je vystaven po dobu několika hodin parám EtO, které se pak odvětrají. Jeden z používaných procesů je následující: expozice EtO po dobu 5 hodin při tlaku 0,04 MPa a teplotě 46°; následně musí být 18 hodin komponenty "oplachovány" sterilním vzduchem pro vyprchání jedovatého plynu. Co se týče

sterilizace plynnou plazmou, je to metoda nová, zavedena v 90. letech minulého století. Ionizovat lze různé látky za různých teplot, proto existují různé druhy plazmy. Pro sterilizaci UHMWPE existují různé technologie - např. firma Sterrad (USA) užívá expozici studenou plazmu peroxidu vodíku, přičemž při celém procesu podle dostupných informací teplota nepřekračuje 50°C. Oba shora uvedené postupy materiál dokonale sterilizují a přitom nesnižují odolnost vůči dlouhodobé oxidativní degradaci. Experimentální průkaz vlivu jednotlivých druhů sterilizace na kvalitu UHMWPE je jedním z cílů této práce (viz experimentální část).

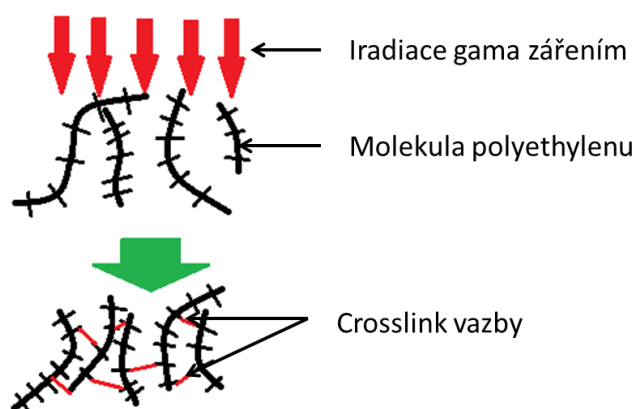
Lze konstatovat, že UHMWPE 1. generace se dlouhou dobu, zhruba od 70. do 90. let minulého století, celkem úspěšně používaly v kloubních náhradách. Mnozí čeští i zahraniční výrobci používají polyetylény první generace dodnes. Přes víceméně uspokojivé výsledky se u TEP založených na polyetylenu první generace postupně objevovaly problémy, především selhání v důsledku otěru a oxidativní degradace. Další vývoj se tedy soustředil na modifikace UHMWPE tak, aby se odolnost vůči otěru (už tak velmi vysoká) a odolnost vůči oxidativní degradaci dále zvýšily.

3.3.2 UHMWPE 2. generace

Další etapu ve vývoji materiálu UHMWPE pro kloubní náhrady charakterizovaly snahy o zvýšení odolnosti vůči otěru a odolnosti vůči oxidativní degradaci při udržení stávajících mechanických vlastností. Takový materiál se získává modifikací struktury UHMWPE působením ionizujícího záření, následnou tepelnou úpravou a nezbytnou sterilizací.

Prvním krokem při výrobě UHMWPE druhé generace je ozáření pomocí gama paprsků (gamma irradiation) nebo urychlených elektronů (e-beam irradiation), které vede k **sít'ování** polymerních řetězců- tzv. **cross-linking** (zkratka XL, někdy též CL; původní materiál se často označuje v české i zahraniční literatuře jako XLPE nebo CLPE). Pojem sít'ování znamená vytvoření příčných kovalentních vazeb mezi jednotlivými makromolekulami. Při správném nastavení reakčních podmínek se všechny molekuly navzájem propojí do jedné obří polymerní sítě, což si lze představit i tak, že celý materiál vlastně tvoří jedna jediná trojrozměrná molekula. Na tomto místě zdůrazníme rozdíl mezi sít'ováním a sterilizací: oba postupy používají ionizujícího záření a mají podobný účinek, ale u sít'ování se používá vyšších dávek

(> 50 kGy), zatímco u sterilizace nižších dávek (< 40 kGy, typicky kolem 25 kGy). Při obou procedurách (síťování, sterilizace) tedy dochází k určitému síťování (u vlastního síťování ale v mnohem větším rozsahu), ale i ke vzniku zbytkových radikálů (které vedou k nárůstu molekulové hmotnosti, výraznému zvýšení odolnosti vůči otěru a k mírnému poklesu základních mechanických vlastností jako jsou pevnost, tažnost a houževnatost).



Obr. 3.3.2.1. Schéma síťování (crosslinking) polyetylénu pomocí gama záření za vzniku příčných kovalentních vazeb spojujících jednotlivé řetězce (z archivu autora)

Míra zesíťování závisí na radiační dávce při ozařování. Při správném provedení stupeň zesíťování s radiační dávkou roste. V řadě prací se rozlišují dva typy polyetylénu podle stupně síťování:

a) **Moderately crosslinked UHMWPE** (mírně síťovaný UHMWPE). K síťování je užita radiační dávka do 40 kGy, což odpovídá dávkám používaným při starších typech sterilizace pomocí gama záření. Většina starších typů UHMWPE byla tedy vlastně mírně síťována, protože sterilizace gama zářením, u nich byla zdaleka nejčastější. Při testování tohoto materiálu klesá celkový počet otřených částic, narůstá ale počet částic menších než 1 μm , které mají vyšší tzv. funkční biologickou aktivitu, tedy působí spuštění nežádoucí odezvy tkání (Schmalzried et al. 1992, Shanbhag et al. 1994, Matthews et al. 2000, Gallo, Slouf et al. 2010).

b) **Highly crosslinked UHMWPE** (vysoce síťovaný UHMWPE). K síťování je užita radiační dávka kolem 50 – 100 kGy, což už odpovídá cílené modifikaci polymeru pomocí ozařování. Při pokusech *in vitro* podstatně klesá celkový počet otřených částic bez ohledu na velikost. Opět je vyšší relativní zastoupení otřených částic pod 1 μm . Vzhledem k uvedenému nižšímu absolutnímu

množství částic je tak ve srovnání s „moderately crosslinked“ UHMWPE tzv. funkční biologická aktivita (tedy míra nežádoucí tkáňové odezvy) nižší.

Druhým krokem při výrobě UHMWPE 2. generace jsou tepelné úpravy materiálu (thermal treatment). Síťování UHMWPE pomocí ionizujícího záření má totiž i jednu velkou nevýhodu – po ukončení ozařování zůstane v materiálu určitá část rozštěpených molekul, a to ve formě vysoce reaktivních, zbytkových radikálů. Tyto radikály mohou, zcela analogicky jako u polyetylénu první generace, reagovat se vzdušným kyslíkem, čímž dochází k oxidativní degradaci. Jak již bylo uvedeno výše, oxidativní degradace vede ke zhoršení prakticky všech důležitých vlastností. Proto je bezpodmínečně třeba volné zbytkové radikály z materiálu odstranit. V případě UHMWPE 2. generace se radikály odstraňují bezprostředně po ozařování pomocí tepelných úprav, které mohou být dvojího druhu:

- a) **Remelting** – zahřátí těsně nad teplotu tání polymeru (teploty zpravidla kolem 150 °C). Remelting radikály odstraní zcela, ale vede ke zhoršení mechanických vlastností ve srovnání s panenským UHMWPE.
- b) **Annealing** - zahřátí těsně pod teplotu tání polymeru (teploty zpravidla 110 - 130 °C). Annealing sice mechanické vlastnosti zhorší méně, ale zato neodstraní všechny radikály, takže riziko oxidativní degradace není zcela eliminováno. Většina producentů UHMWPE 2. generace proto dává přednost remeltingu.

Třetím krokem při výrobě UHMWPE 2. generace je sterilizace, která je u implantátů pochopitelně nezbytná, ať už se jedná o jakoukoli generaci materiálu. Lze použít tradičního způsobu sterilizace pomocí gama záření, který ovšem vykazuje všechny nevýhody zmíněné výše u polyetylénu 1. generace. Dále je možno použít dva modernější způsoby: sterilizaci pomocí ethylenoxidu (Costa et al. 1998) nebo pomocí plasmy. Oba moderní způsoby se vyznačují tím, že prakticky neovlivňují vlastnosti materiálu a hlavně po nich nezůstávají žádné zbytkové radikály (Costa et al. 1998).

Vysoce síťovaný a tepelně upravený UHMWPE postupně vytlačil v USA i v Evropě v případě TEP kyčelního kloubu standardní UHMWPE 1. generace. Zlepšení odolnosti UHMWPE vůči otěru po síťování a tepelných úpravách potvrzují nejen laboratorní testy na kloubních simulátorech, ale i klinické studie (Wroblewski et al. 1996, Chiesa et al. 2000, McKellop et al. 2000, Oonishi et al. 2001).

Někteří výrobci zavádí UHMWPE 2. generace (XLPE) i do výroby kolenních kloubních náhrad. Jeho chování ale u náhrady kolena vzhledem k mírnému zhoršení mechanických vlastností je otázkou a dlouhodobé klinické studie zatím nejsou k dispozici. Je třeba si totiž uvědomit zcela jiný charakter pohybu a riziko zvýšeného opotřebení okrajových částí polyetylenových vložek. Z retrospektivních studií z registrů kolenních náhrad implantovaných v letech 2001-2010 nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl u septického i aseptického uvolnění mezi crosslinkovaným a necrosslinkovaným polyetylenem (Goodman 2013). Nicméně cílené studie porovnávající jednotlivé druhy polyetylenů jsou zatím krátkodobé.

Vzhledem k faktu, že tepelné úpravy, nutné k redukci volných radikálů, snižují mechanické vlastnosti, na našem pracovišti preferujeme zatím použití klasického necrosslinkovaného polyetylénu, sterilizovaného etylenoxidem. Alternativou je použití crosslinkovaného polyetylénu stabilizovaného vitamínem E. Nicméně dostupné studie zatím dostatečně neprokázaly lepší výsledky.

3.3.3 UHMWPE 3. generace

Určitým problémem 2. generace UHMWPE je mírné zhoršení mechanických vlastností (pevnost, houževnatost a další) a únavových vlastností (odolnost vůči opakovanému zatěžování). Tyto vlastnosti nejsou, zejména u kyčelních kloubních náhrad, rozhodující, ale přesto se v současnosti vyvíjí UHMWPE třetí generace, který by měl mít tytéž výhodné vlastnosti jako UHMWPE druhé generace a navíc nezhoršené mechanické vlastnosti. Výroba UHMWPE třetí generace je v některých případech založená na podobných postupech jako výroba UHMWPE druhé generace (síťování, tepelné úpravy), některé postupy jsou nové (například stabilizaci vitamínem E, modifikované tepelné úpravy, úpravy pomocí vysokého tlaku). Hlavním smyslem při výrobě UHMWPE třetí generace je vyhnout se tepelné úpravě materiálu - remeltingu, která na jedné straně odstraní všechny zbytkové radikály a podstatně tak zvýší oxidační stabilitu polymeru, na druhé straně ale mírně zhorší zmíněné mechanické vlastnosti. Třetí generace UHMWPE se začala používat až na samém závěru prvního desetiletí tohoto století. V současnosti jsou užívány následující technologie:

1) **Sekvenční ozařování (sequential irradiation)**

Sekvenční ozařování spočívá v tom, že namísto jednoho ozáření (např. 90 kGy) a jednoho annelingu (např. 110 °C) se použijí tři ozáření třetinovou dávkou (např. 3x 30kGy), přičemž po každém ozáření následuje annealing (např. 3x 110 °C). Tím by se mělo dosáhnout vyšší síťové hustoty a lepších vlastností a přitom podstatně nižší koncentrace zbytkových radikálů než u standardního postupu (Kurtz 2009). Sekvenčně ozařovaný UHMWPE je již v současné době používán pro výrobu kloubních náhrad (např. firmami Lima (Itálie) a Stryker (USA)). Některé studie ale snížení koncentrace zbytkových radikálů, které jsou příčinou dlouhodobé oxidativní degradace materiálu, nepotvrdila (Oral 2009).

2) **UHMWPE smíchaný s vitaminem E (UHMWPE blended with vitamin E)**

Další cesta výroby UHMWPE 3. generace tkví ve využití antioxidantů jako příměsí do materiálu aplikovaného in vivo (Costa 2005). V současnosti je jediným povoleným antioxidantem pro medicínální UHMWPE biokompatibilní **vitamin E**, neboli α -tokoferol. Vitamin E je nepolární látka, nerozpustná v polárním vodném prostředí a naopak dobře rozpustná v nepolárních polyolefinech (mezi které patří i UHMWPE), takže má jen malou tendenci se uvolňovat z UHMWPE implantátů do organismu.

Je zajímavostí, že užití vitaminu E jako antioxidantu polymerů bylo poprvé patentováno v ČR již v roce 1981 Doležalem a Adamírovou. Vitamin E funguje ve skutečnosti jako scavenger (vychytavač), který reaguje s volnými radikály a eliminuje je. Základní medicínální UHMWPE s vitaminem E je od roku 2009 komerčně dostupný (Kurtz 2009).

3) **UHMWPE dopovaný vitaminem E (UHMWPE doped with vitamin E)**

Další způsob výroby UHMWPE třetí generace vychází se ze standardního UHMWPE, který se v prvním kroku ozáří (čímž dojde k zesíťování), ve druhém kroku se síťovaný polymer ponoří do roztoku vitaminu E za vysoké teploty (při daných podmínkách dojde k difúzi vitaminu E dovnitř polymeru, přičemž se eliminují zbytkové radikály) (Oral 2009).

4) **Vysokotlaký UHMWPE (high - pressure UHMWPE)**

Další možnou technologií pro modifikaci je vystavení UHMWPE vysokému tlaku (někdy označovaný jako HP-UHMWPE nebo HP-PE). HP-UHMWPE byl zaveden do výroby kloubních náhrad v 80. letech pod komerčním názvem Hylamer - jak bylo zmíněno výše. Ačkoli mechanické vlastnosti byly skutečně o něco lepší než u jiných tehdy používaných typů UHMWPE, průměrná životnost kloubních náhrad s Hylamerem byla výrazně kratší. V současnosti jsou ale opět testovány nové varianty UHMWPE, modifikované vysokým tlakem, které nedostatky Hylameru již nemají.

5) **Antioxidanty mimo vitamín E**

V současné době probíhá intenzivní hledání a testování nových antioxidantů. Jednou z hlavních příčin těchto snah je fakt, že vitamín E mírně mění fyzikálně-chemické vlastnosti UHMWPE a rovněž snižuje množství crosslink vazeb při iradiaci UHMWPE. V důsledku nutnosti rozsáhlého testování pro účely schvalovacích řízení je výzkum obtížný. Kongres věnovaný přímo UHMWPE konaný v Turíně v roce 2014 přinesl informace o testování syntetické antioxidanty (TEMPO – tetramethyl piperidin-1-oxyl, anthrocyanin nebo HALS – hindered aminy). Z přírodních antioxidantů se testují zejména beta karoten, kyselina galová, E314 - dodecyl galát, butylovaný hydroxytoluen nebo propyl galát. Firma Basf již začíná vyrábět komerční produkt Irganox© a firma DePuy testuje své výrobky AOXTM a CovernoxTM.

Dalším směrem je příměs nanokompozitů nebo vláken do struktury UHMWPE. Např. firma Zimmer přidává sinterová vlákna UHMWPE do PE GUR415 pod obchodním názvem Spectra 1000TM, který testuje pro ortopedické účely. Hovoří se i o příměsích křemíku nebo skelných vláken, i přes historické selhání např. produktu CFR-Poly II v 70. letech 20. století. Zájmem vědců je rovněž zvýšení hydrofility povrchu UHMWPE pomocí povrchových vrstev artikulačního povrchu. Ve fázi schvalovacích řízení (FDA) je produkt BioPolyTM firmy Schwartz Biomedical (Indiana, USA), který je založen na inkorporaci hyaluronanu do UHMWPE. Produkt AQUALATM firmy Kyocera (Japonsko) zase využívá inkorporace poly-2-metakryloyloxyetyl fosforylcholinu na povrch UHMWPE, čím výrazně snižuje tření, zlepšuje lubrikaci a snižuje otěr materiálu.

3.4 Srovnání UHMWPE různých generací

V současné době se všechny tři generace UHMWPE používají paralelně (obr. 3.4.1), přičemž progresivnější producenti kloubních náhrad s polyetylémem postupně přecházejí na vyšší generaci materiálů a na modernější způsoby sterilizace. Pro úplnost ještě poznamenejme, že terminologie při označování různých generací UHMWPE naneštěstí není jednotná. Například řada autorů označuje námi definovaný UHMWPE 1. generace pouze jako (nemodifikovaný) UHMWPE, zatímco UHMWPE 2. generace bývá nazýván síťovaný UHMWPE 1. generace a konečně UHMWPE 3. generace se též uvádí jako síťovaný UHMWPE 2. generace. Proto se při porovnávání různých typů UHMWPE musíme řídit spíše konkrétními vlastnostmi materiálu (obr. 3.4.2) než jeho zařazení do určité generace, které může být nejednoznačné a navíc ještě komerčně zabarvené.

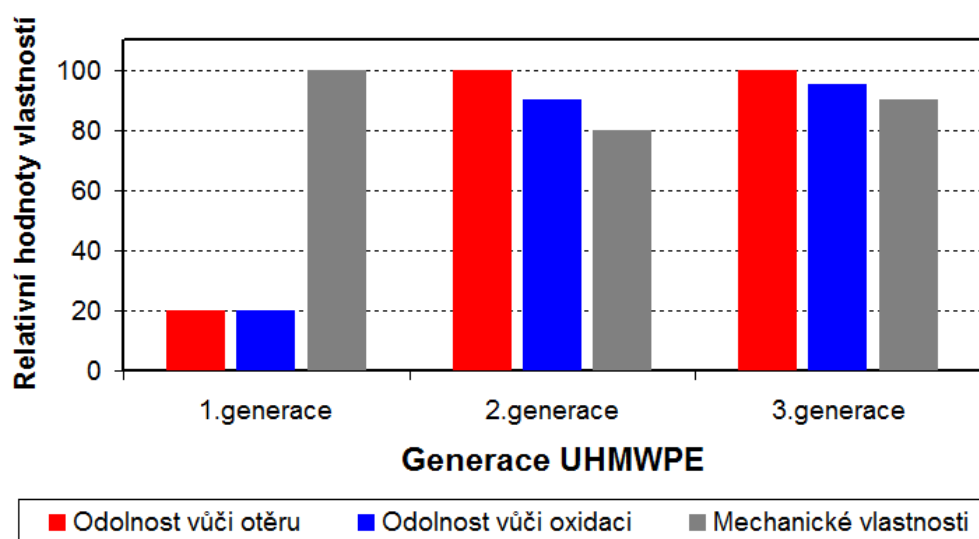
UHMWPE	1. generace	2. generace	3. generace
Ozařování	ne	ano	ano + vitamin E
Tepelná úprava	ne	ano	ne vždy
Sterilizace	gama záření	EtO nebo Plasma	EtO nebo Plasma

Pozn.1: Schéma je zjednodušené, ukazuje hlavní rozdíly mezi generacemi UHMWPE.
Pozn.2: Rozdíl mezi 2. a 3. generací UHMWPE je z hlediska výroby a vlastností malý.
Pozn.3: U 3. generace UHMWPE se zpravidla před/po ozařování používá vitamin E.

Obr. 3.4.1. Přehled modifikačních úprav a způsobů sterilizace jednotlivých generací UHMWPE; tabulka ukazuje typické postupy používané u jednotlivých generací, v dalších detailech zpracování se jednotlivé typy UHMWPE pro kloubní náhrady navzájem liší (z archivu autora)

Poněkud zjednodušené schéma různých generací UHMWPE podle shora uvedených vlastností lze formulovat takto (obr. 3.4.2):

- **UHMWPE 1. generace:** základní odolnost vůči otěru, nižší odolnost vůči oxidativní degradaci, dostatečné mechanické vlastnosti
- **UHMWPE 2. generace:** zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, mírně zhoršené mechanické vlastnosti oproti první generaci.
- **UHMWPE 3. generace:** zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, lepší mechanické vlastnosti než UHMWPE 2. generace, srovnatelné nebo dokonce lepší než u UHMWPE 1. generace.



Obr. 3.4.2. Porovnání vlastností UHMWPE jednotlivých generací (Šlouf et al. 2012)

4. Sterilizace

Sterilizace implantátu je jednou z nutných podmínek pro možnou implantaci náhrady. Typ sterilizace je tedy rovněž velmi zásadní pro kvalitu výsledných vlastností komponenty. V počátcích aloplastiky se UHMWPE sterilizoval **převařením, parami formaldehydu** nebo **namáčením v glutaraldehydu** (Kurtz 2009). Od roku 1968 byla postupně zaváděna sterilizace **gama zářením** (dávkou 25-40 KGy) za přítomnosti vzduchu. Tato metoda sterilizace byla všeobecně uznávána jako dostatečná. Vrcholem použití tohoto druhu sterilizace byla 90.léta 20.století. Postupně však začaly přicházet vědci na vliv tohoto typu záření na vlastnosti UHMWPE (Costa 2009). Od roku 1998 to bylo důvodem k postupnému přechodu na sterilizaci **gama zářením s omezením přístupu vzduchu** nebo na jiné typy sterilizace.

S objevením přítomnosti volných radikálů a postupné oxidaci materiálu se začaly rozvíjet i technologie balení sterilizovaných komponent. Cílem těchto snah, tzv. bariérového balení (barrier packaging), bylo zamezit prostupu kyslíku k implantátu a minimalizovat tak oxidativní degradaci během dlouhodobého skladování. Vlivy oxidačního poškození v závislosti na typu balení uvádí studie Costy (Costa et al. 2006). Je zajímavé, že se setkáváme s klinickými studiemi, které i přes poznatky o oxidaci a vlivu jednotlivých způsobů sterilizace vykazují opačné výsledky. Např. McKellop (McKellop et al. 1999) uvádí ve studii na otěrovém simulátoru kyčelního kloubu míru otěru $40 \pm 0,6 \text{ mm}^3$ na 1 milión cyklů u komponent sterilizovaných ethylenoxidem oproti $18,5 \pm 0,9 \text{ mm}^3$ na 1 milión cyklů u sterilizace gama zářením. Podobné výsledky uvádí i Wang (Wang et al. 1998). Hopper (Hopper et al. 2003) uvádí klinické výsledky sterilizace gama zářením s a bez přístupu vzduchu za srovnatelné a uvádí míru otěru u sterilizace plasmou za dvojnásobnou oproti sterilizaci gama zářením.

Sterilizace **ethylenoxidem** je komerčně dostupná od 70.let 20.století. Jde o vysoce toxický plyn, který dle dostupných studií neovlivňuje fyzikální, chemické a mechanické vlastnosti UHMWPE (Collier et al. 1996, Ries et al. 1996, Goldman et al. 1997). Sutula a kol. (Sutula et al. 1995) uvádí ve své studii 150 explantovaných acetabulárních komponent výrazně vyšší nález okrajového prasknutí (rim cracking) u komponent sterilizovaných gama zářením oproti sterilizaci ethylen oxidem. Rovněž White ve své studii (White et al. 1996) uvádí menší povrchové poškození komponent

sterilizovaných ethylen oxidem oproti sterilizaci gama zářením. Sterilizace plynou plazmou (gas plasma) za nízké teploty je komerčně dostupná od 90.let 20.století (Collier et al. 1996, Goldman, Pruitt 1998, McKellop et al. 1999). V současné době jsou dostupné 2 druhy tohoto způsobu sterilizace. Prvním je použití nízkoteplotní plyné plasmy z kyseliny peroctové (peracetic acid) pod názvem Plazlyte, kterou poskytuje firma Abtoc, Inc., USA). Druhým způsobem je použití nízkoteplotní plyné plazmy peroxidu vodíku (hydrogen peroxide) pod názvem Sterrad dodávanou firmou Advanced Sterilization Products (USA). Dle dostupných studií nemá tento typ sterilizace vliv na fyzikální, chemické nebo mechanické vlastnosti UHMWPE (Collier et al. 1996, Goldman, Pruitt 1998, McKellop et al. 1999). Vzhledem k poměrně nedávnému zavedení tohoto způsobu sterilizace zatím nejsou dostupné validní studie hodnotící vliv této metody na vlastnosti a funkci kloubních náhrad. Výsledky srovnávající jednotlivé druhy sterilizace jsou nejednoznačné, proto jsme se rozhodli vliv sterilizace na fyzikálně mechanické vlastnosti UHMWPE ověřit experimentálně (viz hypotéza 1).

5. Aseptické uvolnění v důsledku otěru UHMWPE

5.1 Tribologie otěru UHMWPE

Oborem, zabývajícím se interakcemi při vzájemném pohybu dvou povrchů je tribologie. Tribologie zahrnuje především výzkum tření, lubrikace a otěru.

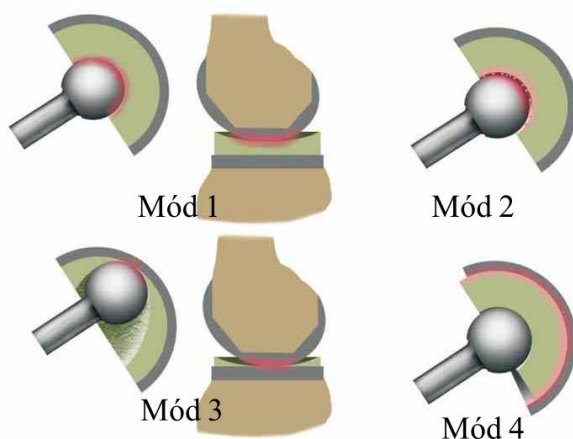
Tření definujeme jako odpor vznikající při klouzavém vzájemném pohybu dvou materiálů. Příčinou tření je skutečnost, že prakticky všechny materiály při dostatečném zvětšení vykazují povrchové nerovnosti (Pokorný, Šlouf et al. 2012). Velikost tření pro dva dané materiály silně závisí na kvalitě obou povrchů – s vyleštěním povrchů zpravidla klesá (Pokorný, Šlouf et al. 2012).

Lubrikace je způsob snižování tření tím, že mezi dva materiály přidáme třetí, lubrikační materiál (Pokorný, Šlouf et al. 2012). Nejmenší tření nastane, pokud jsou oba kluzné povrchy odděleny tenkou vrstvou kapaliny, takže povrchové nerovnosti do sebe nemohou narážet. Na principu zlepšení lubrikace fungují některé nové metody úprav artikulačního povrchu, např. produkt AQUALA (Kyocera, Japonsko), jak uvádí kapitola 7.5.

Podstatou otěru je vytrhávání mikroskopických částic z povrchu materiálů, které jsou spolu v kontaktu a vzájemně se pohybují (Pokorný, Šlouf et al. 2012). Obvykle se otěr týká měkčího ze dvou materiálů, které jsou v kontaktu. Z makroskopického hlediska se měkčí materiál postupně otírá a ubývá ho. Z mikroskopického hlediska se z měkčího materiálu postupně uvolňují do okolí malé, zpravidla mikroskopické otěrové částice. Opotřebení artikulačních povrchů kloubních náhrad v důsledku otěru zásadním způsobem ovlivňuje jejich funkci a životnost. Z makroskopického hlediska dojde k úplnému opotřebení artikulačního povrchu, což vede k selhání implantátu. Z mikroskopického hlediska se z povrchu uvolní otěrové mikro- a nanočástice do okolních tkání, kde stimulují kaskádu nežádoucích reakcí, které vedou k postupné destrukci kostního lůžka, k uvolnění stávajícího implantátu a ke zhoršení podmínek pro ukotvení jakéhokoliv dalšího implantátu (Pokorný, Šlouf et al. 2012). U kloubních náhrad se rozlišují v zásadě čtyři módy otěru (kde otěr vzniká), (Wright et al. 2001).

- **Mód 1:** Otěr vzniká vzájemným kluzným pohybem dvou primárních povrchů endoprotézy k tomu určených (např. pohyb hlavičky vůči jamce), (obr. 5.1.1).

- **Mód 2:** Stav, kdy je mezi dvěma vzájemně se pohybujícími primárními povrchy vmezeženo třetí těleso např. uvolněné fragmenty kostního cementu, drobné částice kosti nebo částice z povrchu implantátu (obr. 5.1.1). Hovoříme o tzv. otěru z třetího tělesa (third body wear) (Minakawa et al. 1998, Morscher et al. 1998, Jones et al. 2001).
- **Mód 3:** Stav, kdy se některý z primární artikulární povrch otírá o jiný (sekundární) povrch implantátu (např. situace, při níž hlavička penetruje modulární polyetylenovou komponentu a artikuluje s kovovou kotvící částí jamky), (obr. 5.1.1).
- **Mód 4:** Stav, kdy dochází k vzájemnému kontaktu dvou sekundárních povrchů (např. impingement krčku femorální komponenty o okraj acetabulární komponenty nebo vzájemný pohyb artikulární vložky proti kotvící části- tzv. backside wear (obr. 5.1.1).

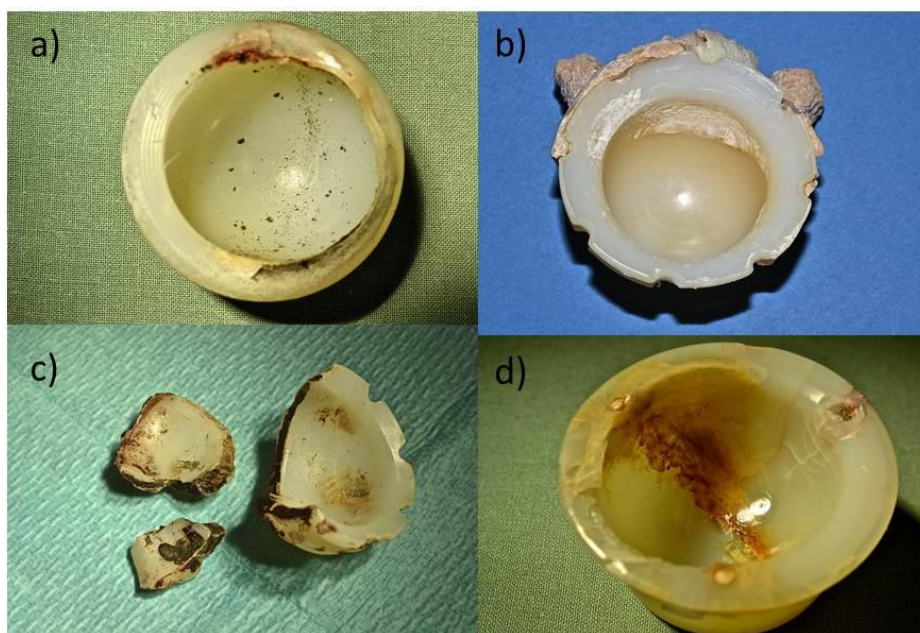


Obr 5.1.1. Módy otěru (převzato z knihy Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu (Pokorný, Šlouf et al. 2012)).

Dále rozlišujeme pět druhů mechanismu otěru (jak otěr vzniká), (Wright et al. 2001).

- **Adhesivní otěr.** Při velmi těsném kontaktu dvou povrchů může třecí síla překročit síly, které udržují daný materiál pohromadě. Tento typ otěru je charakterizován doslova vytrháváním drobných otěrových částic, většinou z měkčího materiálu (UHMWPE) (obr. 5.1.2).
- **Abrazivní otěr.** Mechanismem tohoto druhu otěru je otěr měkčího materiálu (většinou UHMWPE) daný nerovnostmi na povrchu materiálu tvrdšího (kov, keramika), který potom doslova vyrývá otěrové částice (obr. 5.1.2).

- **Únavový otěr.** Únavový otěr se uplatňuje při opakovaném namáhání kluzného povrchu. Pod povrchem materiálu vzniká napětí, které po určitém čase vede až k tomu, že se z povrchu materiálu (přednostně z měkčího UHMWPE) vytrhávají otěrové částice (tento proces se nazývá též delaminace) (obr. 5.1.2).
- **Otěr v důsledku přítomnosti třetího tělesa.** Jak již bylo uvedeno výše jde o otěr v důsledku přítomnosti třetího tělesa, které je interponováno mezi artikulační povrchy. Princip otěru je potom stejný jako u otěru abrazivního, kdy v podstatě třetí těleso funguje jako nerovnost tvrdšího povrchu a dochází k uvolnění otěrových částic z obou kluzných povrchů (přednostně opět z měkčího, tj. UHMWPE) (obr. 5.1.2).
- **Korozivní otěr.** Korozivní otěr nastává, když postupně uvolňované otěrové částice zůstávají mezi kluznými povrchy a fungují jako třetí těleso.



Obr. 5.1.2. Poškození UHMWPE jamky náhrady kyčelního kloubu různými mechanismy otěru: a) adhezivní otěr, b) abrazivní otěr, c) otěr z přítomnosti třetího tělesa, d) únavový otěr (delaminace).

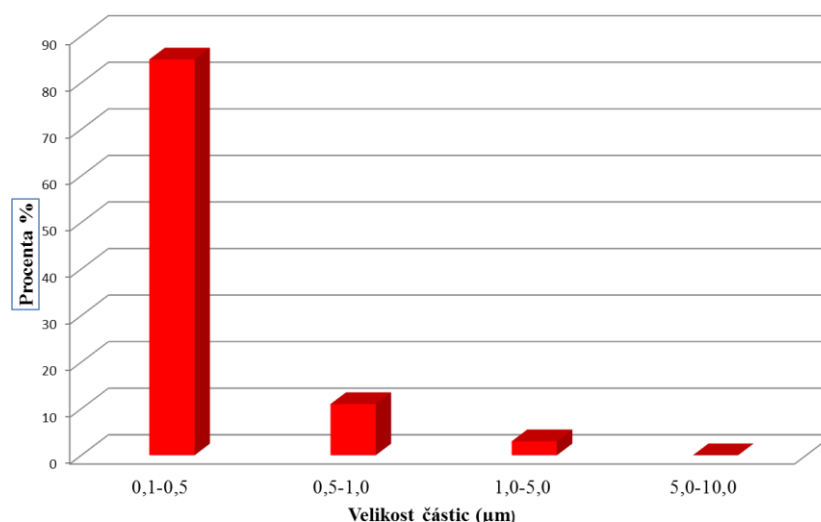
Z praktického hlediska je významné, jaké mechanismy otěru se uplatňují u aloplastiky různých kloubů. U náhrady kyčelního se zdají být základními mechanismy adhezivní a abrazivní otěr (Schmalzried et al. 1994) (obr. 5.1.2). U náhrady kolenního kloubu hraje významnou roli také únava materiálu a tedy i únavový otěr, což se projevuje podpovrchovou delaminací a vznikem únavových trhlin (Landy et al. 1988), (obr. 5.1.2). Skutečnost, že u náhrady kyčle jsou rozhodujícími mechanismy otěru adheze a abraze, zatímco u náhrady kolena jsou to únava, adheze a abraze dohromady, je dokonce považována za zásadní rozdíl mezi

náhradou kyčelního a kolenního kloubu. Jde také o jeden z důvodů, proč někteří výrobci kloubních náhrad používají rozdílné typy UHMWPE vložek pro kyčelní a kolenní náhrady.

5.2 Kvantifikace otěru in vivo

Kvantifikace otěru in vivo je poměrně složitá. Metoda je založena na měření průniku hlavice a acetabulární komponenty z RTG snímků. Ať už měření 2D nebo 3D je ale výrazně závislé na přesném zhodnocení RTG snímků a na kvalitě použitého měřicího softwaru. Do některých moderních implantátů se inkorporují radiokontrastní markery, které zpřesní měření. Vzhledem k faktu, že celkový otěr u náhrad párující kov nebo keramiku s UHMWPE bývá až o dva řády vyšší než u párování kov-kov nebo keramika-keramika, je měření in vivo u párování tvrdých povrchů téměř vyloučeno. Měření otěru se v tomto případě provádí až po explantaci komponent (ex vivo). U měření otěru UHMWPE v zásadě rozlišujeme dva pojmy. Lineární otěr (LWR-linear wear rate) neboli průnik hlavice do jamky v milimetrech za rok a volumetrický otěr (VWR-volumetric wear rate) neboli úbytek materiálu v mm^3 za rok. U kolenních náhrad se postupuje v zásadě stejně. Analýzou průniku femorální komponenty do tibiálního plateau z RTG snímku (Fukuoka et al. 1999).

Otěr se projeví jednak celkovým úbytkem materiálu (makroskopické hledisko), jednak vznikem malých otěrových částic (mikroskopické hledisko). V periprotetických tkáních lze nalézt velmi různorodé částice uvolněné otěrem. Částice se liší jednak svojí koncentrací v tkáních, což zpravidla přímo souvisí s poškozením těchto tkání (Slouf et al. 2007, Slouf, Pokorný et al. 2008, Pokorný et al. 2009, Pokorný et al. 2010, Zolotarevova et al. 2010), jednak svojí morfologií (tvarem a velikostí), což souvisí s mechanismy jejich vzniku (Wright et al. 2001). U nejčastějších kloubních náhrad, založených na UHMWPE, bývá až 90% částic menší než 10 mikrometrů. Tipper (Tipper et al. 2001) zdůrazňuje velký rozptyl velikosti částic: 85% 0,1-0,5 mikrometrů a jen 11% mezi 1-5 mikrometrů (obr. 5.2.1). Současně ale jsou přítomny nanočástice (Fulín et al. 2011) a naopak částice 50 a více mikrometrů. U dalších typů kloubních náhrad, založených na kovových či keramických materiálech, jsou naopak částice velmi uniformní, s velikostmi v řádech nanometrů.



Obr. 5.2.1. Frekvence distribuce částic UHMWPE (párování keramika-UHMWPE na otěrovém simulátoru). Volně podle Tipper (Tipper et al. 2001).

Koncentrace otěrových částic UHMWPE v jednotlivých zónách v okolí THA statisticky významně souvisí s poškozením tkání v daných zónách (Pokorný et al. 2010). Je ovšem třeba si uvědomit, že celkový lineární či volumetrický otěr není jediným faktorem určujícím koncentraci otěrových částic v tkáních – lze ukázat, že koncentrace částic je silně ovlivněna jejich morfologií a distribucí velikostí (Gallo, Slouf et al. 2010).

Morfologie otěrových částic UHMWPE (neboli velikosti a tvary jednotlivých částic) úzce souvisí s mechanismy jejich vzniku. Například otěr v důsledku adheze se zpravidla vyznačuje převážně kulovitými částicemi s velikostí pod 1 mikrometr (McKellop et al. 1995), zatímco otěr v důsledku únavového otěru vede zpravidla k uvolňování větších částic mechanismem delaminace (mohou vznikat až několik mikrometrů dlouhé šupinky polyetylénu (Collier et al. 1991)). U dalších typů otěru bývá výsledná morfologie otěrových částic přímo závislá na konkrétních podmínkách (u abrazivního otěru závisí na charakteru povrchových nerovností, u otěru třetího tělesa na rozměrech daného tělesa, u korozivního otěru na charakteru uvolňovaných částic). Z hlediska nežádoucích reakcí okolních tkání se považují za kritické částice o velikosti 0,2-5 mikrometrů, které nejvíce vyvolávají produkci cytokinu TNF-alfa (Green et al. 1998).

Kvantifikace otěrových částic UHMWPE, neboli určování jejich koncentrací a morfologie, není jednoduchá záležitost. Podle výzkumů se denně uvolní u pacienta s

TEP kyčle asi 100 miliónů otěrových částic (Muratoglu, Kurtz 2002). Jejich přítomnost pak startuje kaskádu nežádoucích procesů vedoucích k selhání TEP. Otěrové částice jsou okem neviditelné (většinou menší než 1 mikrometr, takže nedostačuje ani klasická světelná mikroskopie a pro přesné analýzy je nutností elektronová mikroskopie) a prakticky nevážitelné (díky vysoké otěrové odolnosti UHMWPE a nepatrným rozměrům částice je jejich hmotnost v běžných případech na hranici vážitelnosti), takže je nutno použít speciálních metod a postupů. Celý proces kvantifikace zahrnuje spolehlivé odběry poškozených tkání na ortopedickém pracovišti, reprodukovatelné metody izolace částic z odebraných tkání na biochemickém pracovišti a konečně i citlivé metody detekce a kvantifikace částic ve fyzikálně-chemické laboratoři. V ČR se nicméně podařilo vyvinout jak metody pro spolehlivé určení koncentrací částic (Slouf et al. 2004, Slouf et al. 2007, Slouf, Pokorný et al. 2008, Pokorný et al. 2009, Pokorný et al. 2010), tak metody pro spolehlivé určování morfologie částic (Zolotarevova et al. 2008, Lapcikova et al. 2009, Fulin, Pokorný et al. 2011). Koncentrace částic se většinou vyjadřují jako množství částic na gram suché odebrané poškozené tkáně (Slouf et al. 2007, Slouf, Pokorný et al. 2008), zatímco morfologie částic se popisuje pomocí standardních morfologických deskriptorů jako je ekvivalentní průměr, cirkularita a podobně (Zolotarevova et al. 2008, Fulin, Pokorný et al. 2011).

Lokalizace otěrových částic v organismu také podléhá určitým zákonitostem. Otřené částice jsou pohybem a hydraulickými fenomény vtlačovány do prostoru, který obklopuje implantát (v literatuře se hovoří o tzv. effective joint space (Schmalzried et al 1992)). Jeho rozsah je dán kvalitou osteointegrace implantátu. Je tím větší, čím je horší spojení implantátu s kostním lůžkem. Za optimální situace a ideální osteointegrace implantátu by efektivní kloubní prostor sahal k okrajům kloubní jamky a k místům, kde dřík vystupuje z dřevné dutiny femuru.

5.3 Kvantifikace otěru in vitro

Význam in vitro studií otěru je zřejmý: umožňuje zejména standardizované, objektivní porovnávání stávajících i nových typů materiálů pro TEP. Kromě toho lze samozřejmě in vitro experimenty použít pro základní i aplikovaný výzkum; můžeme například simulovat a testovat rozdíly v otěru při různých typech zátěže implantátů (chůze, běh ap.), podmínky a rozdíly v různých typech kloubních náhrad (kyčle,

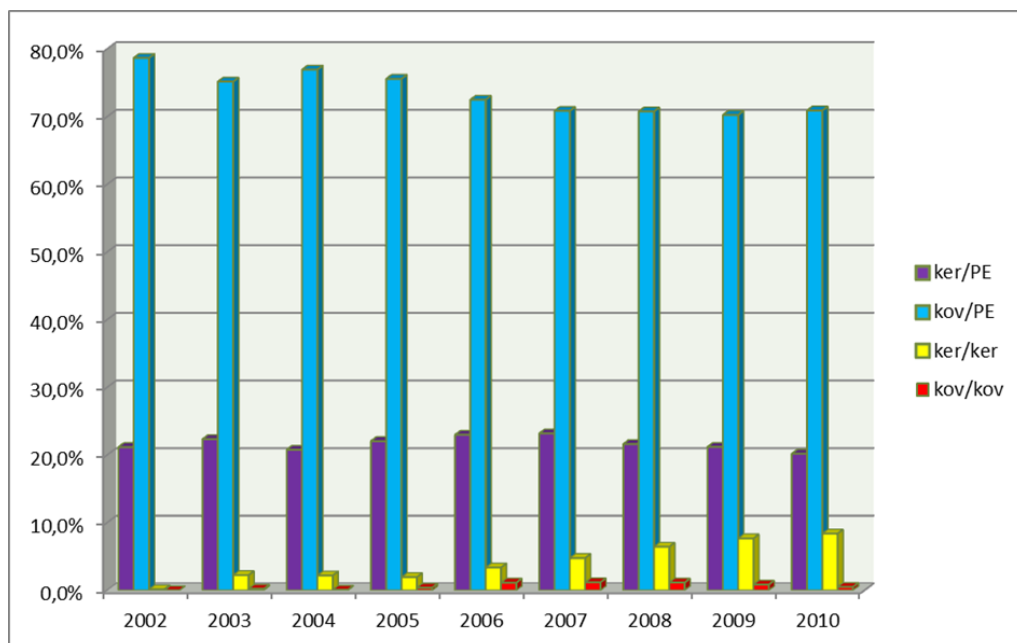
koleno apod.) nebo různé další okolnosti (vliv drsnosti povrchů a lubrikace na otěr apod.).

Celkový, makroskopický otěr materiálů in vitro měříme pomocí tzv. otěrových strojů (wear testing devices). Jednodušší otěrové stroje se často označují v české i zahraniční literatuře univerzálním názvem pin-on-disk. Otěrové stroje typu pin-on-disk mohou mít dvě základní varianty: jednosměrové otěrové stroje (unidirectional pin-on-disk) a vícesměrové otěrové stroje (multidirectional pin-on-disk). Složitější otěrové stroje pro výzkum otěru v TEP se nazývají kloubní simulátory (joint simulator), jejichž cílem je co nejděleji nasimulovat geometrii, skutečné pohyby a zátěže v kloubních náhradách.

Otěrové částice in vitro vznikají při experimentech na otěrových strojích. V takovém případě lze otěrové částice zachytit, izolovat a kvantifikovat podobnými způsoby jako otěrové částice in vivo (Liao et al. 2003, Affatato et al. 2004).

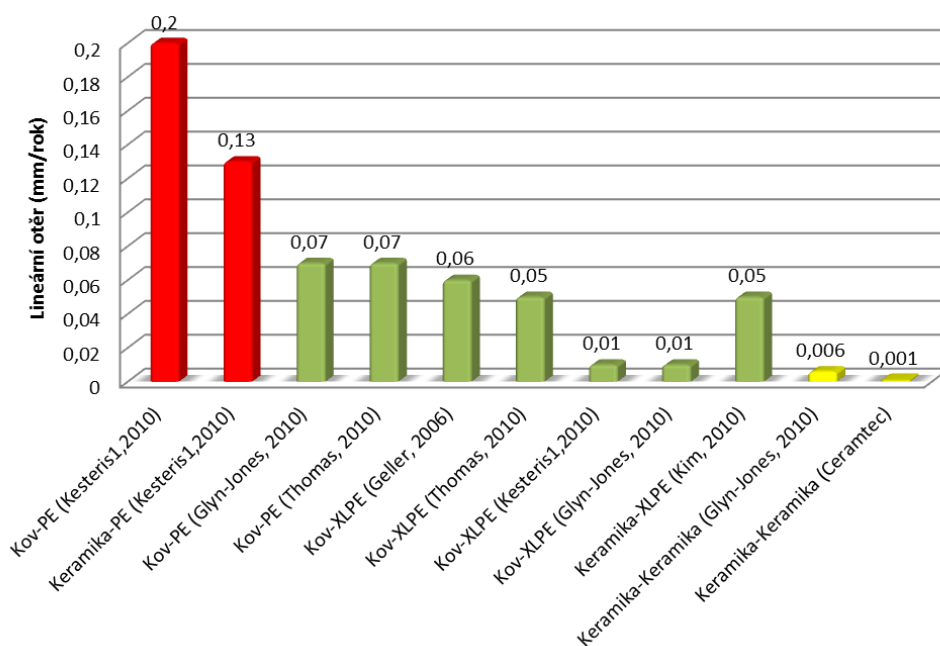
5.4 Párování artikulačních materiálů

Párování (čili kontakt dvou artikulačních materiálů) materiálů rozdělujeme do dvou základních skupin. Tzv. párování hard-on-hard, tedy párování dvou tvrdých povrchů (keramika-keramika nebo kov-kov). A tzv. párování hard-on-soft, tedy párování tvrdého a měkkého povrchu (keramika-UHMWPE nebo kov-UHMWPE). Podle dostupných informací ve většině zemí převažuje párování hard-on-soft (AOANJRR 2008, NRKN 2010),(obr. 5.4.1).



Obr. 5.4.1. Procentuální zastoupení párování artikulačních povrchů u náhrady kyčelního kloubu v České Republice v letech 2002-2010 (NRKN 2010).

Porovnání otěru jednotlivých generací UHMWPE ukazuje obr. 5.4.2.



Obr. 5.4.2. Porovnání míry otěru UHMWPE a keramiky dle jednotlivých studií.

5.4.1 Párování kov-UHMWPE

Je desítkami let ověřené párování, které je nejčastěji používanou kombinací v endoprotetice kyčelního, kolenního kloubu, ramenního, hlezenního i loketního kloubu (obr. 5.4.1). Vlastnostem kovových materiálů je věnována kap. 7.1.

5.4.2 Párování keramika-UHMWPE

Keramické materiály mají nepochybně některé výhodné vlastnosti oproti kovu i při párování s UHMWPE. Zejména se jedná o odolnost vůči poškození třetím tělesem, tedy vůči poškrábání během implantace či po implantaci, v průběhu funkce in vivo fragmentem kosti nebo cementu (Tipper et al. 2001). Takovéto, třeba i mikroskopické, vrypy mají za následek nestandardní opotřebení UHMWPE vložky. Nelze zanedbat ani lepší smáčivost povrchu keramiky a tedy i lepší lubrikaci (viz. kap. 7.2).

První desetileté výsledky párování keramika-UHMWPE popisuje Sugano (Sugano et al. 1995). Zhodnotil 57 TEP kyčle. Popisuje otěr průměrně 0,1mm/rok. Tato studie ale neuvádí porovnání se skupinou kov-UHMWPE.

Podobné výsledky popisuje studie z roku 2000 (Cales 2000). Glyn-Jones (Glyn-Jones 2010) uvádí otěr u párování keramika-UHMWPE 0,13mm/rok, u kov-UHMWPE 0,15mm/rok.

Dumbleton (Dumbleton et al. 2002) hodnotí otěr při párování CoCr-UHMWPE a dochází k podobným hodnotám, cca 0,1mm/rok.

Toni (Toni 2010) uvádí u párování kov-UHMWPE otěr 0,75mm³/milion cyklů, u keramika-UHMWPE jen 0,5mm³/milion cyklů.

Crowthera (Crowther, Lachiewicz 2002) udává párování kov-UHMWPE vykazuje vyšší otěr a osteolýzu okolního skeletu oproti párování keramika-UHMWPE. Cituje další práce několika autorů. Pospischill (Pospischill, Knahr 2005) studoval otěr hlavice o průměru 32mm s párováním keramika-UHMWPE, udává otěr 0,07mm/rok.

Knahr (Knahr 2010) cituje údaje firmy CeramTec o otěru při různém párování a různé velikosti hlavice: 28 hlavička kovová proti UHMWPE: 4,5mm/milión cyklů, 36mm kovová hlavice: 8mm/milión cyklů, 36 hlavička keramická: 5mm/milión cyklů. Dále odkazuje na materiály firmy CeramTec: u párování kov-UHMWPE:

0,2mm/rok, při párování keramika-UHMWPE 0,1mm/rok, kov-XLPE 0,17mm/rok, keramika-XLPE 0,04mm/rok, kov-kov 0,01mm/rok, keramika-keramika 0,001mm/rok.

Tipper (Tipper et al. 2001) odkazuje na práce (Minakawa et al. 1997, Semlitsch, Willert 1997), které uvádí omezení otěru u keramika-UHMWPE až o 50%. Ve vlastní studii pak uvádí otěr jamky z UHMWPE při kombinaci se zirkoniovou hlavicí 31mm³/milión cyklů.

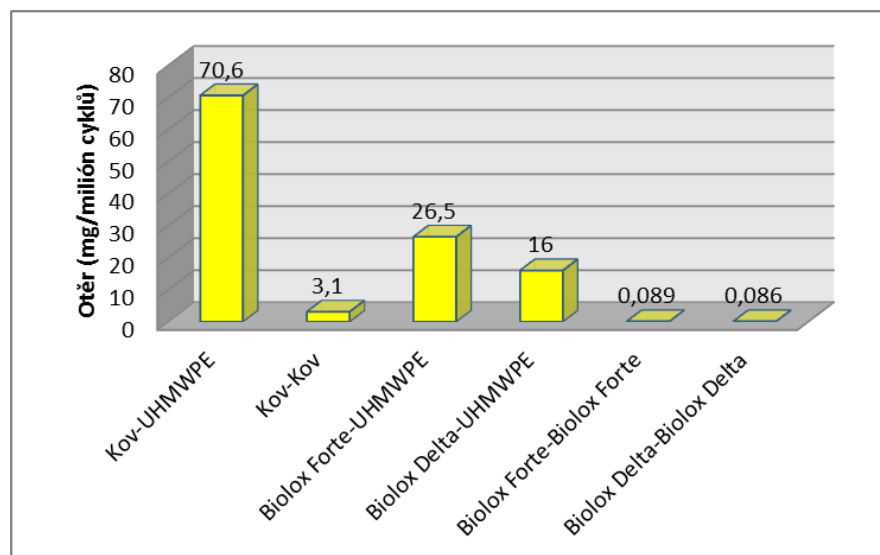
Stejně párování- zirkonium keramika-UHMWPE studoval v optimálně designované studii Kim (Kim 2005). Sledoval 52 pacientů, kterým na jedné straně byla implantována hlavice zirkoniová, na druhé kovová CoCr- jamky z UHMWPE. Případy sledoval 7 let. U keramické hlavice byl otěr celkem 350mm³, u CoCr 745mm³. Při vyhodnocení úbytku jamky uvádí 0,08mm/rok u keramiky, 0,17mm u CoCr.

Scholes (Scholes et al. 2008) studoval na simulátoru otěr jamky UHMWPE s keramickou hlavicí 28mm alumina, otěr byl 38,6mm³/milión cyklů. Celou studii prováděl až do 25 miliónů cyklů, což odpovídá více než 20 letům in vivo.

Stilling (Stilling et al. 2009) porovnal otěr in vivo u různých pacientů s 28mm hlavicí ze zirkonia a CoCr. Výsledky jsou prakticky identické, penetrace hlavice 0,25mm/rok oproti 0,23mm/rok.

Oonishi (Oonishi et al. 2003) udává zmenšení otěru při užití keramické hlavice proti UHMWPE až o 30% oproti hlavici kovové.

Kaddick prezentuje hodnoty otěru shrnuté v obr. 5.4.2.1 (Kaddick, Pffaf 2002).



Obr. 5.4.2.1. Míra otěru jednotlivých párování artikulačních povrchů podle Kaddicka (Kaddick, Pffaf 2002).

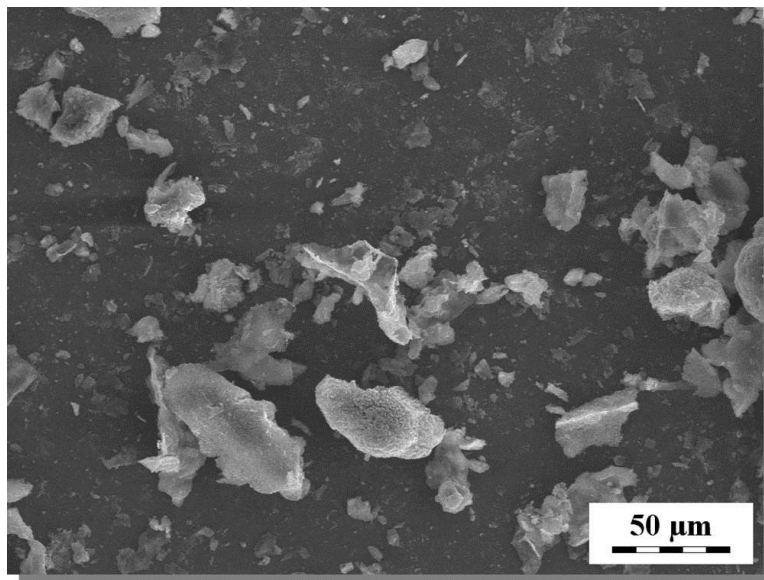
Dowson (Dowson et al. 2008) udává otěr párování kov-PTFE (polytetrafluorethylene) $4000 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů, Biolox Forte-PTFE $4000 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů, kov-UHMWPE $60 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů, Biolox Forte-UHMWPE $30 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů, kov-kov $4 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů a Biolox Forte-Biolox Forte $0,3 \text{ mm}^3/1$ milión cyklů.

I další studie udávají při porovnání kov-UHMWPE a keramika-UHMWPE podobné výsledky. Obecně ale více prací vyznívá ve prospěch párování keramiky s UHMWPE. Uvedené práce vychází většinou z analýzy přesně definovaných RTG obrazů a implantáty s klasickými velikostmi hlavic a klasickým UHMWPE.

5.5 Polyetylénová choroba

Jak již bylo uvedeno v předchozích kapitolách, tak ke vzniku otěrových částic dochází vzájemným pohybem dvou artikulačních povrchů. Rozdíly tribologických parametrů, kvalita materiálů, typ a mód otěru se odrážejí i v morfologii jednotlivých otěrových částic (obr. 5.5.1). V periprotetické tkáni lze nalézt velmi různorodé částice. Většinu z nich tvoří částice menší než 4 mikrometry, z nichž 90% je menších jak $1 \mu\text{m}$ (Shanbhag et al. 1994, Maloney et al. 1995). Uvolňované částice do okolí endoprotézy jsou opakovanými pohyby vtlačovány za pomoci hydraulických fenoménů do prostoru kolem implantátů – tzv. efektivní kloubní prostor (effective joint space) (Schmalzried et al. 1992). Effective joint space je tím větší, čím je horší

spojení implantátu s kostí. Za ideálních podmínek by tento prostor sahal k okrajům kloubní jamky a do prostoru, kde dřík vystupuje z dutiny femuru (Sosna et al. 2003).



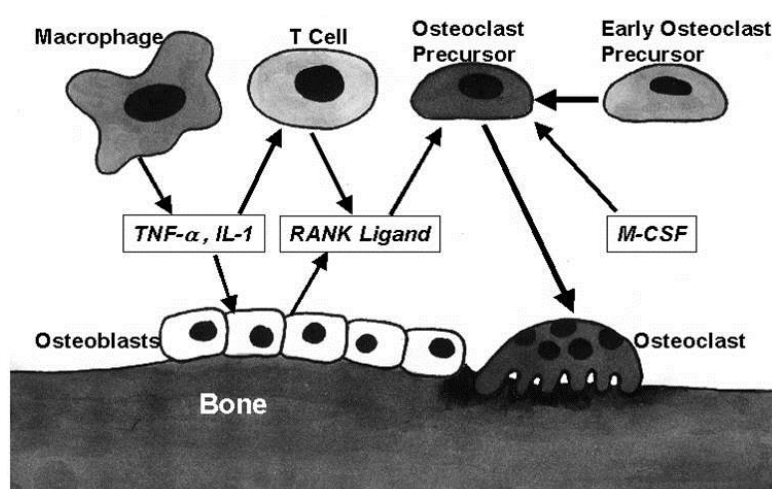
Obr. 5.5.1. Elektronová mikroskopie morfologie otěrových částic separovaných z periprotetické tkáně u aseptického uvolnění TEP kyčelního kloubu (z archivu autora).

Částice uvolněné do efektivního kloubního prostoru interagují s makrofágy, které je fagocytují. Makrofágy mohou fagocytovat částice do velikosti 2,5 μm . Nejčastěji jsou ale fagocytovány částice o velikostech 0,3-0,5 μm , které mají pravděpodobně největší aktivační potenciál (Sosna et al. 2003). S tím souvisí i pojmy specifická biologická aktivita (SBA) a funkční biologická aktivita (FBA). **SBA** (biologická aktivita vztažená na jednotku objemu otěru) se dá vypočítat z parametrů biologické aktivity pro danou velikost částice (ta byla stanovena dřívějšími pokusy, které hodnotily reakci buněčné kultury lidských makrofágů na otěrové částice konkrétní velikosti) a objemové koncentrace (která je opět závislá na velikosti částic) (Pokorný, Šlouf et al. 2012). **FBA** (celková biologická aktivita, neboli skutečný osteolytický potenciál) se dá vypočítat násobkem objemu otěrových částic a SBA (Pokorný, Šlouf et al. 2012). V praxi udává SBA nebezpečnost jednotkového množství daných otěrových částic, zatímco FBA udává nebezpečnost všech otěrových částic uvolněných z daného materiálu za 1 rok (Pokorný 2012). Gallo (Gallo, Slouf et al. 2010) upozorňuje na význam velikosti, množství a distribuční šíře částic. Zdůrazňuje fakt, že z měření volumetrického objemu se nedá určit riziko

osteolýzy (v důsledku variability velikosti a koncentrace částic). Endo (Endo et al. 2002) v roce 2001 prezentoval zásadní studii, kde porovnal míru otěru, charakter otěru s ohledem na zjištěnou odezvu makrofágů u klasického UHMWPE a XLPE ozářeného 4Mrad. Použil sedm hlavic průměru 28mm z CoCr, jamky vyrobené z UHMWPE GUR 1020- 4 jamky z UHMWPE, sterilizovány etylenoxidem, 3 jamky sterilizovány 4Mrad, šlo tedy o materiál středně zesíťovaný XLPE. Testován byl otěr na kyčelním simulátoru v průběhu 3 miliónů cyklů. Pak studie pokračovala- na hlavicích byly diamantovým hrotem udělány definované vrypy. Implantáty pak prošly testováním dalšími 2 milióny cyklů. Získané výsledky jsou velice zajímavé: míra otěru u klasického UHMWPE byla 49 mm³/milión cyklů, u XLPE 4Mrad 35 mm³/milión cyklů. XLPE má tedy asi o 30% menší otěr; současně ale produkuje větší počet malých biologicky aktivních částic 0,1-1 mikrometrů (Matthews et al. 2000). Proto XLPE má výrazně vyšší hodnotu SBA a po přepočtu i mírně větší hodnotu FBA, neboť i když je počet částic menší, je větší zastoupení biologicky aktivních částic. Endo (Endo et al. 2002) dále uvádí zásadní skutečnost, že při hodnocení otěru u UHMWPE ozářeného za přístupu vzduchu byl otěr 110 mm³/milión cyklů- tedy více než dvojnásobný! Z uvedené studie plyne jasný závěr: Pokud je užít síťovaný polyetylén XLPE či HXLPE, je lépe jej párovat s keramickou hlavicí, kde není riziko poškrábání povrchu hlavice třetím tělesem. Toto konstatování má velký klinický význam pro aloplastiku kyčelního, ale také kolenního kloubu.

Po uvolnění částic do efektivního kloubního prostoru dojde k adhezi proteinů (např. koagulačních faktorů, faktorů komplementu apod.) na povrch částice. Poté jsou proteiny rozpoznány specifickými receptory monocytů, makrofágů a trombocytů a aktivuje se funkce fagocytózy (Sosna et al. 2003). Hovoří se o typu reakce na cizí těleso. Makrofágy mohou následně agregovat v mnohobuněčné buňky a svými produkty, zejména IL-1 (interleukin 1) a TNF (tumour necrosis factor) vyvolávají lokální nebo systémovou reakci (Sosna et al. 2003). Dále dochází k uvolňování macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), který indukuje osteoklastogenezi pomocí regulace proliferace prekursorů osteoklastů (Sosna et al. 2003). IL-1 a IL-6 (interleukiny 1 a 6) jsou dalšími stěžejními produkty aktivovaných makrofágů. Ovlivňují funkci mnoha buněčných linií včetně monocytů, makrofágů, fibroblastů, osteoblastů, osteoklastů, B i T lymfocytů. Modulují rovněž funkci imunitního systému, jako je růst, diferenciaci a remodelaci mezenchymální tkáně. Hrají též

významnou roli v procesu resorpce kostní tkáně osteoklasty (Goodman et al. 1998). Podobný účinek má i TNF-alfa. K transformaci osteoklastů z prekursorových buněk je zapotřebí nejen přítomnosti M-CSF ale i RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) (obr. 5.5.2). RANKL ligand je za fyziologických okolností přítomen na povrchu osteoblastů a buněk stromatu. Za patologických okolností je na svém povrchu mohou prezentovat i jiné buňky (např. T-lymfocyty u revmatoidní artritidy). K diferenciaci prekursorů (mající na svém povrchu RANK receptor) ve zralý osteoklast dochází při kontaktu s buňkou prezentující RANKL ligand. Celý proces je výrazně potencován přítomností IL-1 (obr. 5.5.2).

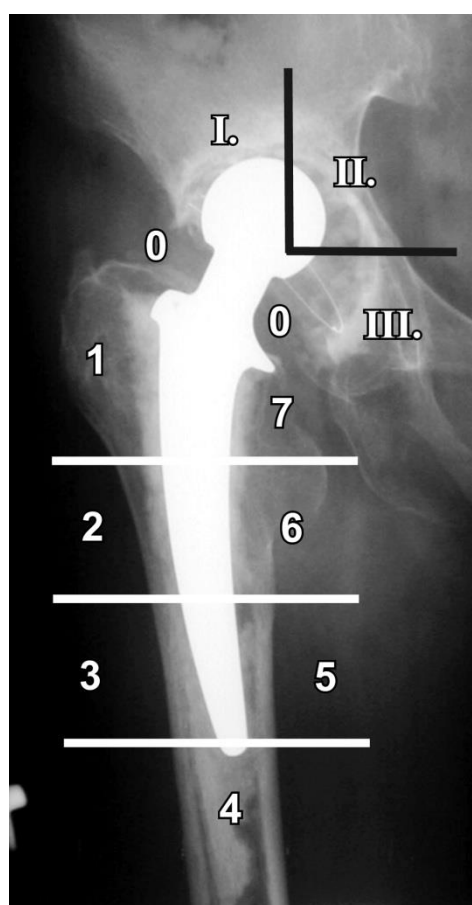


Obr. 5.5.2. Schéma osteoklastogeneze. Převzato z práce Sosna a kol.: Polyetylenová choroba (Sosna et al. 2003).

Ingham (Ingham, Fisher 2005) postuloval základní teze biologické odpovědi na otěrové částice. Tvrdí, že makrofágy prostřednictvím signálních cytokinů a chemokinů stimulují prekursor osteoklastů z cévního řečiště. Dále uvádí, že TNF-alfa, IL-1 společně s expresí RANKL a M-CSF vytvářejí prostředí vhodné k diferenciaci prekursorů ve zralé osteoklasty. V neposlední řadě TNF-alfa vytvářený makrofágy stimuluje zralé osteoklasty k větší resorpci kostní tkáně a delšímu přežívání. Smižanský (Smižanský 2010) zmiňuje význam regulace celého cyklu. Upozorňuje na možnost chemotaxe a aktivace lymfocytů pomocí stimulace interferonem gamma a zánětlivým proteinem makrofágů (MIP-1beta – macrophage inflammatory protein). Dále zmiňuje funkci osteoprotegerinu (OPG) v regulačním cyklu jako inhibitoru osteoklastogeneze. Tím, že se naváže na RANKL ligand, tak znemožní vazbu na RANK receptor. Gallo (Gallo et al. 2014) rovněž uvádí, že

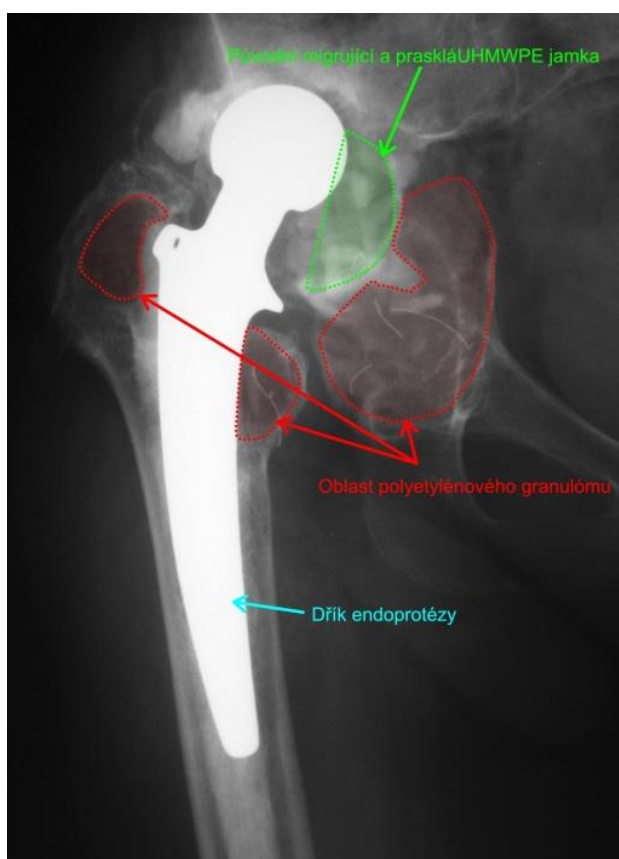
klíčové molekuly hostitelské reakce jsou na úrovni proteinů (zejména chemokinů, cytokinů, metabolitů oxidu dusíku a metaloproteináz. Upozorňuje rovněž na fakt, že tyto molekuly jsou detekovány z periprotetických tkání až v konečné fázi selhání protézy. Nedá se tedy zcela jistě prokázat jejich souvislost s patofyziologickými pochody vedoucími k osteolýze. Výzkum na buněčné i molekulární úrovni prokazuje výraznou komplikovanost procesů vedoucích k osteolýze. Gallo (Gallo et al. 2013) uvádí, že může jít o poruchu místních homeostatických mechanismů, které se mohou individuálně lišit. Naznačuje též velký potenciál výzkumu těchto mechanismů pro možné terapeutické ovlivnění celého procesu. Mechanismy zánětlivé reakce způsobené otěrovými částicemi jsou intenzivně studovány a prozatím ne zcela objasněny.

Osteolýza se projeví charakteristickým nálezem translucenčních zón na RTG snímku popsanych DeLeeem a Gruenem (obr. 5.5.3). Je typické, že se projevy osteolytického granulomu kolem TEP objevují v některých zónách nejčastěji.



Obr. 5.5.3. Zóny kolem TEP kyčelního kloubu dle Gruena a De Lee (archiv autora).

V roce 2010 jsme prezentovali práci, hodnotící a porovnávající RTG nález s výsledky analýzy polyetylénového granulomu (Pokorný et al. 2010). Zjistili jsme, že rozložení částic v okolí TEP kyčelního kloubu je nerovnoměrné, tj. různé zóny prokazatelně obsahují různá množství částic a rozsah poškození tkání v dané zóně, odhadnutý z ortopedického vyhodnocení RTG nálezu se velmi dobře shoduje se změřeným množstvím částic o velikosti 0,1-10 μm v dané zóně. Jednoznačně jsme prokázali, že nejvíce částic s velikostí 0,1-10 μm se zpravidla hromadí v zónách III a 7. To koresponduje s klinickým pozorováním - v těchto zónách zpravidla dochází k nejvyššímu poškození kosti (obr. 5.5.4). Jelikož se množství částic v jednotlivých zónách liší a největší poškození reprodukovatelně nacházíme v místech s největší relativním množstvím částic, lze potvrdit, že otěrové částice jsou skutečně jednou z hlavních příčin aseptického selhání kloubních náhrad.

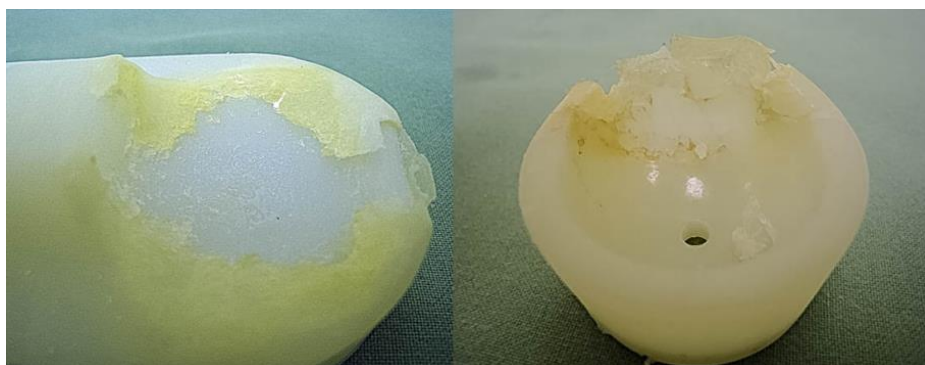


Obr. 5.5.4. RTG pacienta s granulomem v typických oblastech v okolí TEP kyčelního kloubu (zóny III, 1 a 7 dle Gruena a De Lee) (archiv autora).

6. Aseptické uvolnění v důsledku oxidativní degradace

Proces otěru polyetylénu, tedy uvolňování mikroskopických částic polyetylénu, které vedou postupně až k uvolnění komponenty, je již celkem detailně a srozumitelně vysvětlen v dostupné literatuře (Sosna et al. 2003, Fulin, Pokorný et al. 2011). Naopak o principu a mechanismech oxidačního poškození daného materiálu lze dohledat v české ortopedické literatuře minimum informací. Oxidace přitom zásadně mění klíčové vlastnosti, včetně odolnosti vůči otěru, které následně výrazně ovlivňují životnost dané kloubní komponenty.

V minulých letech jsme se opakovaně setkávali s případy, kdy UHMWPE komponenty vykazující vynikající vlastnosti v pokusech in vitro selhávali po několika málo letech. Tato selhání byla velmi pravděpodobně způsobena právě oxidativní degradací polyetylenové komponenty (obr. 6.1). Pod pojmem oxidace UHMWPE rozumíme reakci velmi dlouhých molekul polymeru s kyslíkem. Protože při tomto procesu zpravidla dochází ke štěpení molekul, používá se často pojem oxidativní degradace UHMWPE. Oba pojmy se používají paralelně, přičemž první je obecnější (označuje libovolné typy reakcí s kyslíkem) a druhý konkrétnější (protože naznačuje, že reakce s kyslíkem jsou spojeny se štěpením/degradací polymerních molekul).



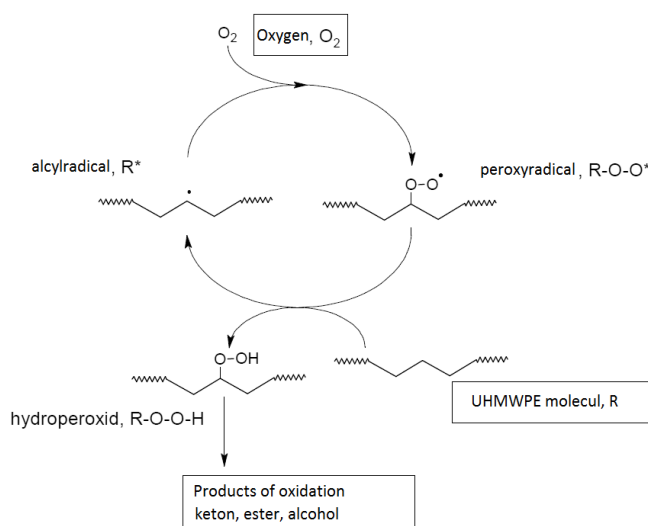
Obr. 6.1. Oxidativní degradace explantovaných UHMWPE komponent kolenního (vpravo) a kyčelního (vlevo) kloubu.

V principu rozlišujeme dva druhy oxidativní degradace – okamžitou a dlouhodobou. Okamžitá oxidativní degradace spočívá v tom, že kyslík z okolní atmosféry reaguje s volnými radikály vznikajícími při ozařování (Premnath et al. 1996), přičemž se štěpí polymerní řetězce na kratší. Dlouhodobá oxidativní

degradace probíhá tak, že určitá část volných radikálů po ozařování nezanikne, ale zůstanou uvězněny ve struktuře polymeru a postupně reagují s kyslíkem, který do polymeru difunduje při skladování před implantací nebo v lidském těle po implantaci (Slouf et al. 2008, Slouf et al. 2009). Výsledkem reakce je stejně jako v předchozím případě štěpení řetězců a následné zhoršení odolnosti vůči otěru i dalších mechanických vlastností. Zhoršení vlastností kvůli oxidativní degradaci se samozřejmě projeví snížením životnosti kloubních náhrad, někdy i velmi drastickým.

Rozštěpení chemické vazby v řetězci molekuly polyetylénu může mít řadu chemických, fyzikálních či mechanických příčin. V případě komponent vyráběných z UHMWPE je častou příčinou oxidativní degradace interakce s gama zářením. Zmíněné záření se při výrobě kloubních náhrad založených na UHMWPE používá k síťování polymeru (crosslinking) (McKellop et al. 2000) a nebo ke sterilizaci polymeru (Costa et al. 1998, Goldman, Pruitt 1998). Interakcí záření s polymery dochází k homolytickému štěpení vazeb polymeru. Primárním produktem je vznik alkylradikálů (Carpentieri et al. 2011), které jsou ovšem velmi reaktivní a rychle podléhají dalším reakcím. První prakticky významnou reakcí alkylradikálů je odštěpení vodíku za vzniku dvojné, tzv. trans-vinylenové, uhlíkové vazby ($C=C$). Z logiky vyplývá, že počet $C=C$ vazeb je jistým způsobem úměrný množství vzniklých radikálů, které je zase úměrné použité radiační dávce (Slouf et al. 2008). Kromě toho vyšší dávka znamená (za daných podmínek) vyšší stupeň síťování polymeru. Lze tedy shrnout, že změřením koncentrace trans-vinylenových vazeb ve vzorku se dá odhadnout radiační dávka (radiation dose) použitá pro daný typ UHMWPE a stupeň síťování (cross-linking) modifikovaného polyetylénu. Druhou významnou reakcí alkylradikálů, která je z hlediska životnosti kloubních náhrad zdaleka nejdůležitější, představuje slučování s molekulami kyslíku O_2 . Molekuly kyslíku jsou zčásti obsaženy v polymeru, kam se průběžně dostávají difúzí z okolního prostředí, tj. z atmosféry nebo vnitřního prostředí tkání a tekutin. Z literatury je známo, že reakce alkylradikál s kyslíkem je cyklická, tzv. **Bollandův cyklus** (obr. 6.2) (Carpentieri et al. 2011). V prvním kroku reaguje alkylradikál s kyslíkem za vzniku peroxyradikálu. Ve druhém kroku napadá peroxyradikál jiný řetězec polymeru, z něhož odtrhne vodík za vzniku hydroperoxidu a obnovení alkylradikálu. Vzniklý alkylradikál dále reaguje s kyslíkem a reakce se stává cyklickou. Molekula hydroperoxidu se následně rozkládá na další produkty

(alkoholy, aldehydy, ketony, karboxylové sloučeniny), přičemž je tento rozklad často spojen právě se štěpením řetězce polyetylénu (v případě primárních alkoholů, aldehydů i karboxylových sloučenin). Lze tedy shrnout, že reakční mechanismus oxidativní degradace je cyklický a jeden radikál může zničit velmi mnoho molekul polymeru, než nějakou boční, náhodnou reakcí zanikne. Protože při oxidativní degradaci dochází ke štěpení polymerních řetězců, vzniká ze speciálního polyetylénu s dlouhými molekulami (UHMWPE) jiný materiál, který se vlastnostmi začíná podobat standardnímu polyetylénu s kratšími molekulami (užívaného např. k výrobě nákupních tašek), který má podstatně kratší molekuly a pro danou aplikaci podstatně horší vlastnosti včetně klíčové odolnosti vůči otěru. V důsledku zvýšené oxidace materiálu tedy dochází ke štěpení molekul, které vede ke zhoršování mechanických vlastností, které nakonec může vyústit ve snížení odolnosti vůči otěru či dokonce k mechanickému poškození komponenty.



Obr. 6.2. Schéma reakce alkylradikálu s kyslíkem za vzniku dalšího alkylradikálu a oxidačních produktů (z archivu autora).

Mimořádně obtížný přístup ke srozumitelným informacím a naměřeným hodnotám oxidativního poškození kloubních náhrad, nedává klinickým specialistům mnoho šancí pro vlastní, nezávislé posouzení kvality kloubních náhrad na našem trhu. Pro řadu lékařů je pak obtížné se orientovat ve vlastnostech řady různých kloubních náhrad s novými typy UHMWPE. To stěžuje výběr komponent kloubních náhrad s nejlepšími předpoklady pro dlouhou životnost *in vivo*.

7. Alternativní artikulační materiály

V devadesátých letech se začalo hovořit o problematice osteolýzy způsobené otěrem UHMWPE. Jako alternativou se začaly prosazovat kovové (metal-on-metal M-O-M) a keramické (ceramic-on-ceramic C-O-C) materiály, které vykazovaly v laboratorních testech mnohonásobně nižší otěr (Clarke et al. 2000). Tyto technologie jsou známy již zhruba od 50. let (M-O-M) a 70. let (C-O-C) 20. století (Kurtz 2009). V těchto letech bylo rovněž zavedeno párování artikulačních povrchů keramika-kov (ceramic-on-metal C-O-M) (Williams et al. 2007). Jednou z výhod použití těchto materiálů je menší tloušťka komponent, které umožňují použití větších průměrů hlavice u náhrady kyčelního kloubu. Tím dochází ke zvýšení stability (snížení rizika luxace) a zvětšení rozsahu hybnosti. V předchozích letech docházelo k výraznému nárůstu použití těchto párování (tzv. hard-on-hard). Podle Australského registru bylo v letech 2001-2007 implantováno 70% náhrad využívajících UHMWPE, 19% C-O-C a 11% M-O-M (AOANJRR 2008). V USA v letech 1999-2007 došlo k prudkému nárůstu použití párování M-O-M, kdy v roce 2007 bylo toto párování použito u 37% všech náhrad kyčelního kloubu (oproti 55% M-O-PE nebo C-O-PE a 6% C-O-C) (Mendehall et al. 2008).

7.1 Párování kov-kov (metal-on-metal, M-O-M)

Nejčastěji se používá slitina chrom-kobalt-molybden (CoCr) známá také jako „vitalium“. V ortopedii se používá od roku 1938, kdy se používala k výrobě Smith-Petersonovy náhrady (Smith-Petersonova čepička). Párování této slitiny vykazuje otěr 1-5 mm³/rok (Amstutz et al. 1996). První kovová endoprotéza byla vyrobena v roce 1938 Wilesem z chirurgické oceli (stainless steel). V období 50. - 70. let 20. století zaznamenala největší rozmach slitina CoCr zásluhou McKee a Ringa (obr. 7.1.1). Tyto protézy však většinou brzy selhaly a tato kombinace párování artikulačního povrchu byla na nějaký čas opuštěna. V 80. – 90. letech 20. století zaznamenaly kovové artikulační povrchy opět vzestup (2. generace M-O-M) díky některým dlouhodobým výsledkům McKeeho protéz.



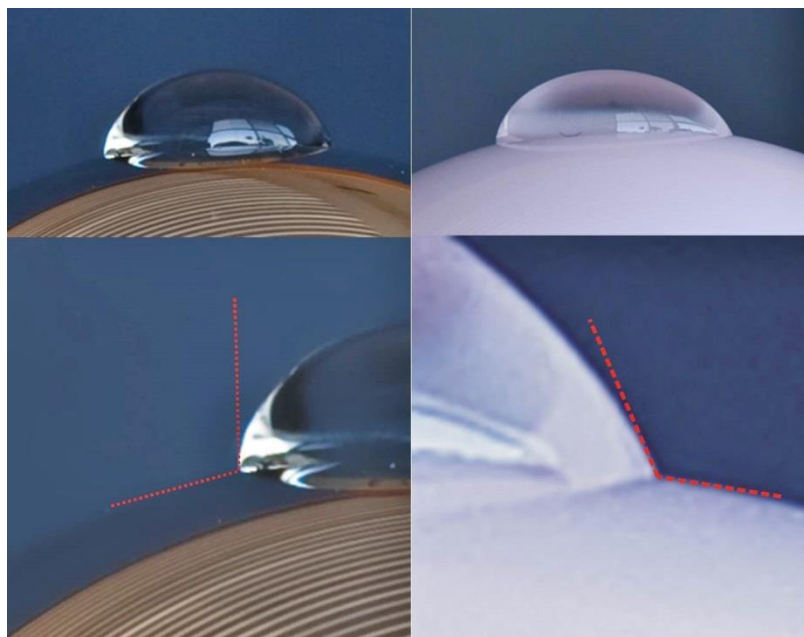
Obr. 7.1.1. Protézy McKee-Ring (z archivu 1.Ortopedické kliniky)

V roce 1988 přišla firma Sulzer Orthopedics (Švýcarsko) s tzv. „sendvičovým“ typem jamky náhrady kyčelního kloubu s obchodním názvem METASUL, kde fixační i artikulační povrch byl z kovu a byl spojen mezivložkou z UHMWPE. Těchto protéz se v letech 1988-2000 naimplantovalo kolem 125000 (Sinha 2002). Rozvinuly se rovněž technologie pro výrobu párování kov-kov bez mezivložky z UHMWPE. Na začátku 90. let velký rozvoj zaznamenaly povrchové náhrady hlavice kyčelního kloubu (resurfacing) jako alternativa k totální endoprotéze pro mladé pacienty s možností zachování kostní masy hlavice a krčku femuru pro případné revizní operace, velkého průměru hlavice a velkého rozsahu hybnosti (Bozic et al. 2009). Krátce na to však došlo k rozvoji selhávání těchto protéz pro fraktury krčku, aseptické uvolnění nebo nekrózu hlavice (Shimmin, Back 2005, Beaule et al. 2006). Navíc se při pohybovém cyklu uvolňují otěrovým mechanismem ionty kovu, které jsou velmi malé (řádově nm- μ m) a je jich tudíž cca 100-krát více než u UHMWPE. Tyto částice (ionty) se dostávají do buněk a tělesných tekutin (Jacobs et al. 1996), stoupají hladiny iontů chromu a kobaltu v séru a moči a zvyšuje se riziko karcinogeneze (Jacobs et al. 1996). Při zvýšení otěru, například při nesprávné inklinaci jamky může docházet k metalóze, zánětlivé odpovědi, osteolýze či tvorbě tzv. pseudotumorů (Davies et al. 2005, Boardman et al. 2006, Clayton et al. 2008). Pseudotumor je charakterizován jako granulační nekrotická hmota, klinicky se podobající infektu nebo neoplazmatu. Patofyziologie vzniku této tkáně však není známa. Jednou z dalších možných komplikací je rozvoj hypersenzitivity na kovy. Četný výskyt výše zmíněných komplikací měl za následek masivní selhávání těchto náhrad (Ollivere et al. 2009, Donell et al. 2010, Langton et al. 2010, Fabi et al.

2012). Proto následně došlo k výraznému omezení implantace tohoto párování na celém světě. V některých zemích bylo dokonce párování kov-kov zakázáno.

7.2 Párování keramika-keramika (ceramic-on-ceramic, C-O-C)

S párováním artikulačních povrchů kloubních náhrad keramika-keramika se setkáváme v ortopedii od 70. let 20.století. V roce 1971 vyrobila první implantáty využívající technologii C-O-C firma Ceraver Inc. (Francie) ve spolupráci s Pierrem Boutinem (Boutin 2014). V roce 1977 použil poprvé keramiku v párování s UHMWPE Shikata v Japonsku. Keramika byla zavedena do endoprotetiky zejména díky velmi malému otěru (lineární otěr 3-9 $\mu\text{m}/\text{rok}$ (Dorlot et al. 1989), volumetrický otěr 1-5 mm^3/rok (Nevelos 1993). Jednou z velkých výhod keramického povrchu je jeho hydrofilita (obr. 7.2.1). Ta výrazně přispívá ke snížení tření a lepší lubrikaci povrchu (oproti CoCr) zejména v kombinaci s UHMWPE (Nassutt et al. 2003). Zpočátku byly fixovány monolitické keramické komponenty fixovány pomocí spiků do acetabula (např. Autophor nebo Mittlmeierův design). Nedostatečná fixace, limitovaný design Al_2O_3 (alumina) keramiky, praskání keramiky a squeaking (nepříjemně vnímané vrzání nebo pískání při pohybu kloubů) byly hlavními negativy první generace keramických implantátů. Za posledních 30 let ale došlo k výraznému vylepšení vlastností (zejména pevnosti) a to díky zmenšení velikosti zrn keramiky. Dnešní keramika je vyráběna fúzí sinterovaných mikroskopických zrn aluminiové keramiky (Al_2O_3) a (nebo) zirkoniového prášku do konsolidovaného výrobku. Odolnost proti prasknutí zásadním způsobem závisí na morfologii (velikosti a tvaru) krystalických zrn a krystalové struktuře.



Obr. 7.2.1. Ukázka hydrofility kovové (CoCr)(vlevo) a keramické hlavice (BIOLOX Delta) (vpravo). Otevřenější úhel (dole) mezi povrchem hlavice a kapkou vody znázorňuje vyšší hydrofilitu keramického povrchu (vlastní sledování na implantátech firmy Lima)

V dnešní době 2. generace keramických implantátů se používá modulární systém kovové kotvící části jamky a keramickým insertem v kombinaci s keramickou hlavičkou. Většina systému je založena na taper-lock systému fixace insertu a kotvící části. Sendvičový systém s UHMWPE mezivložkou není příliš rozšířen (Willmann 2000) i díky sérii selhání (Poggie al. 2007, Kircher et al. 2009).

V zásadě existuje 5 typů keramického materiálu používaného v ortopedii.

7.2.1 Korundová keramika (Alumina, Al_2O_3)

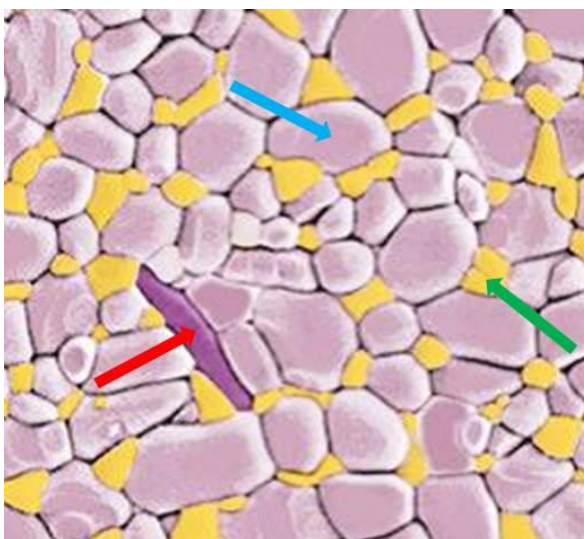
Současný největší výrobce této keramiky je firma CeramTec AG (Plochingen, Německo) distribuuje své keramické implantáty pod obchodním názvem BIOLOX Forte. V letech 1995-2002 bylo ve světě implantováno 1,3 miliónu femorálních hlaviček a 350000 keramických insertů (Willmann, Schikora et al. 2003). Dle propagačních materiálů firmy Ceramtec bylo ve světě již implantováno přes 4,5 miliónu keramických komponent keramiky BIOLOX.

7.2.2 Zirkoniová keramika (ZrO_2)

Tato keramika byla široce užívána v ortopedii v letech 1985-2001. Pro riziko transformace struktury (pod vlivem zatížení, teploty a vlhkosti) (Willmann 2000) byla později stabilizována ytriem (Y-TZP, 5,1% Y_2O_3 a 93-94% ZrO_2) (Cales 2000). Největší výrobce této keramiky firma St.Gobain Desmarquest (Vicennes, Francie) prodal v letech 1985-2001 kolem 500000 komponent pod obchodním názvem Prozyr (Kurtz 2009). Společnost však zastavila distribuci v srpnu 2001 po opakovaných problémech s praskáním tohoto materiálu (Kurtz 2009).

7.2.3 Zirkoniem tvrzená korundová keramika (ZTA- Zirconia Toughened Alumina matrix composite)

Tento materiál byl uveden na trh v roce 2000 firmou CeramTec (Plochingen, Německo) pod obchodním názvem BIOLOX Delta (Merkert, Kuntz 2006). Do roku 2008 bylo implantováno 320000 femorálních hlaviček a 160000 keramických insertů (Kurtz 2009). Jedná se keramiku složenou z 82% z korundové keramiky vyztuženou 17% zirkonia, 0,5% stroncium aluminátu a 0,5% oxidem chromu (obr. 7.2.3.1) (Kurtz 2009). Tato keramika je dle dostupných informací (Merkert, Kuntz 2006) odolnější vůči poškrábání, vykazuje vyšší tvrdost, zlepšenou hydrofilitu spojenou s lepší lubrikací a nižším otěrem.



Obr. 7.2.3.1. Struktura ZTA keramiky BIOLOX Delta. Modrá šipka – částice oxidu hlinitého, zelená šipka – částice oxidu zirkonu, červená šipka – částice stroncium oxidu zabraňující šíření praskliny keramickou strukturou. (Z materiálů firmy Ceramtec AG).

7.2.4 Oxidovaná zirkonová keramika (Oxidized zirconia)

Principem této keramiky je výroba pomocí zahřátí zirkonia v přítomnosti vzduchu, což vyústí v tvorbu černé povrchové vrstvy oxidu zirkonu (cca 5µm). Výrobcem této keramiky je firma Smith & Nephew Orthopaedics (Memphis, USA). Tato keramika se prodává pod obchodním názvem OXINIUM. U kolenní náhrady byla poprvé použita v roce 1997 a u kyčelní náhrady v roce 2002. Je určena jen pro párování hard-on-soft, čili pro párování s UHMWPE (Ezzet et al. 2004, Bourne et al. 2005). Hlavní výhodou by měla být vyšší odolnost proti poškrábání, vyšší hydrofilita, nižší otěr a nízké riziko prasknutí (Bourne et al. 2005). Studium explantovaných komponent odhalilo riziko otěru vrstvy oxidu zirkonu, zejména při luxacích kloubu (Evangelista et al. 2007).

7.2.5 Keramika z nitridu křemíku (Silicone Nitride Si_3N_4)

Tato keramika je z 90% ze sinterovaného prášku nitridu křemíku (Si_3N_4) s 6% yttrium oxidu (Y_2O_3) a 4% korundové keramiky (Al_2O_3) (Bal et al. 2009). Tento materiál poskytuje vyšší pevnost než keramika korundová. Jejím největším výrobcem je firma Amedica (Salt Lake City, USA). Je určena pro párování C-O-PE, C-O-C a C-O-M a měla by vykazovat ultranízký otěr (Bal et al. 2009). V současné době je z neznámých důvodů rozšířená v endoprotetice jen málo. Hlavní roli zaujala v operativě spondylochirurgické.

7.3 Vlastnosti keramických materiálů

Keramické povrchy vykazují obecně velmi nízký otěr. Měření otěru je ale problematické u náhrad in vivo, jelikož se nedá měřit běžnými metodami jako např. RSA (radiostereometrická analýza). Proto je měření otěru omezeno na měření in vitro (na simulátorech) nebo analýzou explantovaných komponent. Mechanismus otěru vzniká intergranulární erozí a potom otěrem jednotlivých zrn. Tím dochází ke zvýšení drsnosti povrchu a vyššímu tření. Typicky můžeme najít tzv. edge loading wear (Nevelos et al. 1999). Vzniká kontaktem hlavičky a okraje insertu v krajních polohách, kde dochází ke zvýšení tlaku (edge loading). Tento jev se považuje za jednu z možných příčin tzv. squeakingu (nepříjemných zvukových fenoménů provázející pohyb endoprotézy). Jednou z největších nevýhod použití keramiky v ortopedii je její praskání. Prasknutí keramické komponenty (obr. 7.3.1) vyžaduje okamžitou revizi s reimplantací komponent kloubní náhrady. První klinické studie

udávaly prasknutí keramické komponenty od 0% - 13% (Willmann et al. 2003). Se zlepšením technologie výroby se riziko zmenšilo. U původní keramiky se udává riziko prasknutí 1 na 10000 implantátů (v USA čísla vyšší až 4%) (Willmann et al. 2003), u keramiky BIOLOX Delta se udává v současné době riziko prasknutí 2 na 100000 implantátů (firemní materiály firmy Ceramtec AG (Německo)), (Eichhorn et al. 2014). Sendvičové implantáty mají dle dostupných studií míru rizika prasknutí od 4,4% (Poggie et al. 2007) do 18% (Kircher et al. 2009). U zirkoniové keramiky dosahuje toto riziko až 33% (materiály firmy St.Gobain Desmarquest 2003). Rovněž se udává i vliv velikosti hlavice náhrady kyčelního kloubu na riziko prasknutí. Z údajů českého národního registru kloubních náhrad (u 3600 náhrad C-O-C) plyne riziko prasknutí hlavice s průměrem 28mm 0,27%, s průměrem 32mm 0,1% a 36mm 0%.



Obr. 7.3.1. Ukázka nové a extrahované prasklé hlavice BIOLOX Forte (z archivu autora)

7.4 Polyaryletherketony (PAEK)

Vyšší otěr UHMWPE způsobený sterilizací gama zářením za přístupu vzduchu, krátkodobé výsledky keramických povrchů a nejasné názory ohledně kovových povrchů, nutně vedly vědce k hledání nových polymerů, které by vykazovaly lepší užité vlastnosti pro danou aplikaci a delší životnost. Jde hlavně o vyšší odolnost vůči otěru (wear), vyšší stabilitu vůči oxidativní degradaci (oxidative degradation), a vyšší odolnost vůči dlouhodobému tlakovému namáhání (creep). Z komerčně vyráběných syntetických polymerů se pro uvedené účely ukazují jako perspektivní polyaryletherketony (PAEK) a z nich především polyetheretherketon (PEEK) (May et al. 1988, Kruliš et al. 2001). Přibližně od roku 1980 jsou PAEK používány pro

konstrukci dílů ve strojírenství a elektrotechnice (Kruliš et al. 2001). V humánní medicíně byly nejprve užívány při vývoji implantátů užívaných ve spondylochirurgii, poději i aloplastice kyčelního kloubu, kde se využívá jejich srovnatelných mechanických vlastností s kostí (Skinner et al. 1988) - zejména modul pružnosti. V roce 1990 započaly studie využití CFR-PEEKu (carbon fibre reinforced PEEK) jako artikulačního povrchu aloplastiky kyčle a kolena (Polineni et al. 1998, Wang et al. 1999). Až v roce 1998 se PEEK objevil jako materiál cílený na konstrukci implantátů; pod názvem PEEK-OPTIMA jej začala vyrábět anglická firma Invibio Ltd. Důležitá pro klinickou praxi je podobnost hodnot modulu pružnosti kompozitu CFR PEEK-OPTIMA a kortikální kosti. Chemická struktura uděluje PEEK výbornou chemickou odolnost vůči většině organických i anorganických kapalin (Horak et al. 2010). Na rozdíl od UHMWPE je PEEK vysoce resistantní vůči ionizujícímu záření (Vaughan et al. 2001), které se používá při úpravách vlastností a někdy též při sterilizacích komponent kloubních náhrad. Nebyl nalezen mutagenní ani karcinogenní vliv těchto materiálů ani jiné toxické efekty. Anglickou firmou Invibio byla vyvinuta celá škála kompozitních materiálů PEEK pro užití v humánní medicíně (Pokorný et al. 2010). Jedním z typů je kompozit MOTIS vyvinutý speciálně pro náhrady kloubů (obr. 7.4.1). Polineni v roce 1998 (Polineni et al. 1998) popisuje testování acetabulární komponenty z kompozitu CFR-PEEK na kyčelním simulátoru. Tento materiál pároval s hlavičkou 28 mm ze zirkoniové keramiky. Při tomto testu získal následující výsledky: otěr u CFR-PEEKu byl $0,39\text{mm}^3$ na 10 miliónů cyklů, penetrace hlavičky na 1 milión cyklů $1,72\mu\text{m}$. U kontrolního vzorku jamky z UHMWPE byl $35,37\text{mm}^3$, penetrace hlavičky $66,41\mu\text{m}$. Jamka z CFR-PEEKu vykazovala tedy 100krát menší otěr. Ze zmíněného konceptu vychází i další jamka, vyrobená firmou Stryker (Švýcarsko). Jedná se o systém MITCH PCR, který je vyráběn z CFR-PEEK. Jednou z výhod užití zmíněného kompozitu je značná redukce minimální tloušťky jamky, 3mm (oproti minimální tloušťce klasické UHMWPE jamky: 6-8mm). Jedná se ale o nové komponenty, které byly poprvé implantovány teprve v roce 2007, takže jejich přínos pro klinickou praxi je předčasné hodnotit.



Obr. 7.4.1. Prototyp jamky kyčelního kloubu z materiálu MOTIS (Invibio, Velká Británie), (z archivu autora).

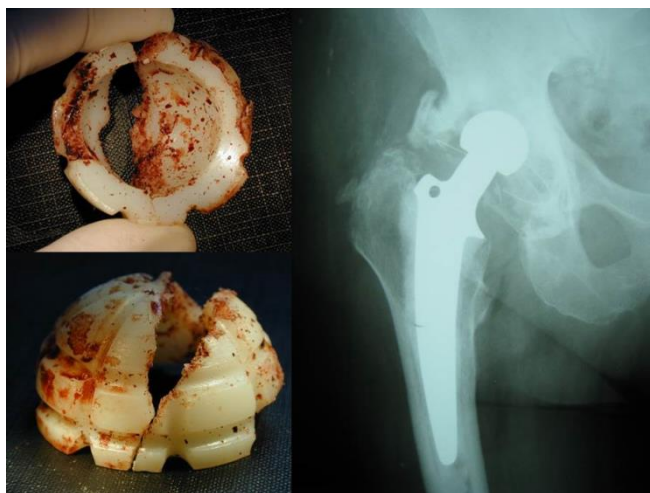
7.5 Polykarbonát-urethan

Dalším velice zajímavým materiálem je polycarbonate-urethan (PCU). Jeho zvláštnost spočívá ve skutečnosti, že na jeho povrchu dochází k podobným podmínkám lubrikace, jako u fyziologického kloubu. Má to dvě příčiny: za prvé je PCU hydrofilnější než UHMWPE a za druhé se u PCU uplatňuje tzv. elasto-hydrodynamická lubrikace (EHL) a mikro-elasto-hydrodynamická lubrikace (μ EHL). To vede k výraznému omezení tření a tudíž k redukci otěru. Elsner (Elsner et al. 2010) uvádí studii, kdy 6 PCU acetabulárních komponent o vnitřním průměru 40mm pároval s CoCr hlavičkou 40mm. Implantáty testoval na kyčelním simulátoru po dobu 8 milionů cyklů. Otěr naměřil 5,8-12,5 mg/milion cyklů. Analýza částic dále odhalila jejich větší velikost oproti doposud používaným materiálům (kolem deseti mikrometrů), tedy nižší osteolytický potenciál.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

8. Úvod

V klinické praxi se lékaři setkávají se skutečností, že opotřebení polyetylénových artikulačních vložek u konkrétních pacientů je značně rozdílné, v mnoha případech naprosto nekoresponduje s délkou expozice, s hmotností pacienta, s proklamovanými laboratorními údaji výrobců a už vůbec ne s cenou implantátu (Weissinger et al. 2010). Jasný průkaz o faktické kvalitě polyetylénových komponent je velmi obtížné získat bez použití vlastních, nezávislých a objektivních měření vlastností UHMWPE, protože existuje množství faktorů, které mohou životnost kloubní náhrady ovlivňovat (McKellop et al. 1995, Williams et al. 1998, Roth et al. 2010). Tato práce se zabývá podrobnějším poznáním procesů opotřebení a selhání UHMWPE a kladla si za hlavní cíl vysvětlit, proč některé implantáty renomovaných výrobců vyrobené z „moderního“ UHMWPE selhávají po několika málo letech (obr. 8.1) a naopak, proč některé implantáty implantované před několika desítkami let vykazují jen minimální známky opotřebení (obr. 8.2).



Obr. 8.1. Jamka Poldi/Beznoska explantována po 6,91 letech in vivo (implantována v roce 2002) s makroskopicky patrnou destrukcí a známkami opotřebení na fotografiích (vlevo) a RTG snímku (vpravo)



Obr. 8.2. Jamka Poldi/Beznoska explantována po 24,8 letech *in vivo* (implantována v roce 1986) s makroskopicky minimálními známkami opotřebení na fotografii (vlevo) a RTG snímku (vpravo)

Na základě těchto faktů vznikla v roce 2000 na 1.Ortopedické klinice 1.LF UK a FN Motol výzkumná skupina pro studium problematiky životnosti a opotřebení kloubních náhrad založená profesorem Sosnou. Pracovní tým navázal těsnou multidisciplinární spoluprací s Ústavem makromolekulární chemie AV ČR a Katedrou biochemie Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Později se do spolupráce zapojila i firma Beznoska vyrábějící kloubní náhrady. Na základě této spolupráce vznikl patent unikátní modifikace UHMWPE pro kloubní náhrady. Postupně se v rámci multioborové spolupráce zapojila do výzkumu i Katedra biomechaniky člověka ČVUT v Praze. Tento multioborový výzkumný tým se již po dobu 15 let nepřetržitě věnuje analýze faktorů, které výrazným způsobem ovlivňují životnost kloubních náhrad. V rámci studia vlastností UHMWPE pro kloubní náhrady jsme se rozhodli navrhnout a provést experimenty, na základě kterých bychom lépe pochopili pochody v UHMWPE a mohli doporučit pro klinické užití UHMWPE s předpokladem delší životnosti *in vivo*. Ověření hlavních hypotéz (formulovány níže) a formulace výstupů pro klinickou praxi jsou cílem této disertační práce.

9. Hypotézy

- 1) Má vliv sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem na vlastnosti UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad? Shodují se výsledky měření u laboratorně připravených vzorků i u explantovaných komponent kloubních náhrad?**
- 2) Má vliv velikost oxidačního poškození na životnost UHMWPE komponent kloubních náhrad?**
- 3) Existuje rozdíl míry oxidačního poškození v části více opotřebované a méně opotřebované? Existují rozdíly v míře oxidace napříč komponentou (od vnitřního po vnější okraj)?**
- 4) Má míra oxidačního poškození vliv na změnu nadmolekulární struktury UHMWPE (změnu krystalinity)? Je míra oxidačního poškození rizikovým faktorem pro desintegraci komponenty?**

9.1 Hypotéza 1

Z didaktických důvodů jsme hypotézu 1 rozdělili na dvě části:

a) Hypotéza 1A

Má vliv sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem na vlastnosti UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad?

b) Hypotéza 1B

Shodují se výsledky měření u laboratorně připravených vzorků i u explantovaných komponent kloubních náhrad?

V dalším textu jsou pro lepší přehlednost uváděny části úvod, materiál a metodika a výsledky zvlášť pro každou hypotézu. Diskuze a závěry jsou uváděny společně.

9.1.1 Hypotéza 1A

9.1.1.1 Úvod

Řada klinických studií se zabývá vlivem různých způsobů sterilizace na vlastnosti UHMWPE. Výsledky těchto studií se ale v mnohém rozcházejí. Sterilizace může negativně ovlivnit vlastnosti materiálu dvojím způsobem: a) přímo při sterilizaci může dojít ke štěpení řetězců (okamžitá oxidativní degradace) a b) v důsledku sterilizace mohou v materiálu zůstat reaktivní radikály (tzv. zbytkové radikály), které v průběhu let způsobují postupné štěpení řetězců a křehnutí polymeru (dlouhodobá oxidativní degradace). Oba negativní jevy – okamžitá i dlouhodobá oxidativní degradace – jsou typické zejména pro sterilizaci. Cílem tohoto experimentu bylo ověřit, jak sterilizace gama zářením na vzduchu zhoršuje vlastnosti materiálu. Pro srovnání jsme zvolili sterilizaci ethylenoxidem (dnes hojně využívanou) a sterilizaci formaldehydem (dnes již nepoužívanou). Důvodem, který nás přivedl na myšlenku vrátit se k počátkům endoprotetiky v naší republice a pokusit se objektivně analyzovat vliv historické metody sterilizace, byla relativně delší životnost a vynikající klinické výsledky náhrad implantovaných v 70. a 80. letech 20. století a naopak relativně brzké opotřebení některých „moderních“ implantátů (Gallo, Havránek et al. 2010). Cílem této části experimentu je odpovědět na otázku: **Má vliv sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem na vlastnosti UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad?**

9.1.1.2 Materiál a metodika

Testovali jsme 4 různé typy vzorků polyetylenu, které se lišily způsobem sterilizace (tab. 9.1). Ve všech případech jsme použili vzorky UHMWPE pro kyčelní kloubní náhrady z materiálu GUR 1020 (firma MediTech, Německo). Vzorky byly rozděleny do dvou skupin. V první skupině byl jediný vzorek – nemodifikovaný, tzv. panenský polyetylen, označený jako *PE-0*. Tento vzorek byl ponechán jako referenční bez modifikačních a sterilizačních úprav. Druhá skupina vzorků byla tvořena různě sterilizovanými polyetylény. Všechny způsoby sterilizace přesně odpovídaly reálné sterilizaci komponent z polyetylenu a byly prováděny v komerčních certifikovaných provozech. Konkrétně se jednalo o sterilizace:

- a) formaldehydem (označení *PE+form*). Vzorky byly vystaveny 24 hodin parám formaldehydu (nejjednodušší aldehyd se vzorcem CH_2O) při pokojové teplotě, potom maximálně 2 minuty vystaveny vroucí destilované vodě, aby byly odstraněny zbytky formaldehydu. Delší var by mohl způsobit plastickou deformaci jamky. Sterilizace byla prováděna v laboratoři firmy Beznoska s.r.o. Kladno.
- b) gama zářením (označení *PE+gIRR*). Sterilizace probíhala ve firmě BIOSTER (Veverská Bitýška, ČR), která realizuje komerční sterilizaci pro řadu výrobců implantátů. Sterilizace byla prováděna gama paprsky (radioizotopem $\text{Co}60$ v dávce 25kGy respektive 2,5Mrad) dle platných norem (ISO 9001 a ISO 13485).
- c) etylenoxidem (označení *PE+EtO*). Pro sterilizaci byla použita směs 10% ethylenoxidu a 90% CO_2 . Následovalo odplynění ve speciálních tunelech za pomoci tepelné energie do stanovených limitů dle platných norem (ISO 13485, ISO 9001 a EN 550). Sterilizace probíhala ve firmě Ebster (Velká Bíteš, ČR), která se zabývá komerční sterilizací pro řadu zdravotnických výrobků včetně komponent endoprotéz.

Vzorek	Popis
PE-0	panenský, nemodifikovaný a nesterilizovaný UHMWPE
PE+form	UHMWPE, nejstarší způsob sterilizace formaldehydem
PE+gIRR	UHMWPE, standardní způsob sterilizace gama zářením
PE+EtO	UHMWPE, moderní způsob sterilizace ethylenoxidem

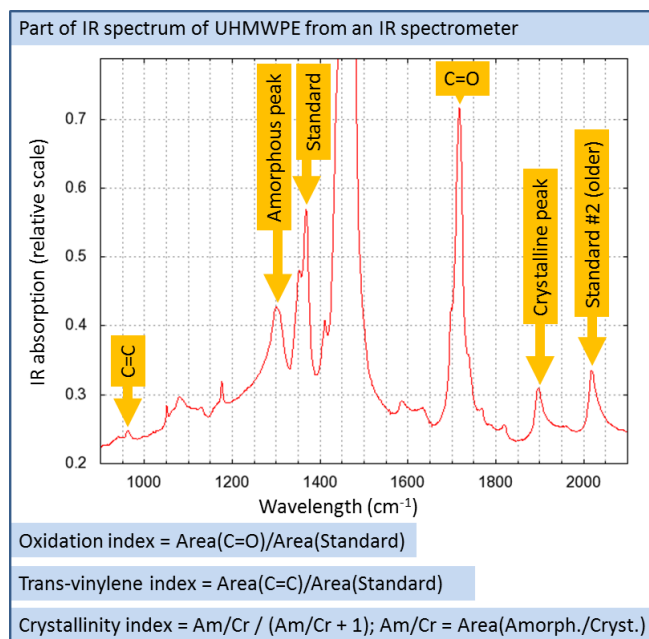
Tab. 9.1. Přehled studovaných vzorků UHMWPE.

Vzorky byly po sterilizaci a mezi jednotlivými experimenty uchovávány v chladu, bez přítomnosti kyslíku tak, aby byl minimalizován jeho vliv na strukturu polymeru. Molekulární struktura všech vzorků byla studována pomocí spektroskopických metod, infračervené spektroskopie (IR) a elektronové spinové rezonance (ESR), které jsou schopné charakterizovat vlastnosti polymeru stanovením koncentrace určitých chemických vazeb (IR) (obr. 9.1) a koncentrace volných radikálů (ESR). Mechanické vlastnosti byly charakterizovány pomocí small punch testů (SPT) (dle normy ASTM F2183) a měřením mikrotvrdosti (MH) (Šlouf et al. 2013). Obě metody mají tu výhodu, že je lze aplikovat i na poměrně malé a nepravidelné vzorky, jako jsou UHMWPE vložky kloubních náhrad, ze kterých prakticky nelze připravit dostatečný počet testovacích tělísek pro jiné

standardizované zkoušky. Standardní tahové zkoušky materiálu nelze na explantované komponenty aplikovat právě z důvodu nemožnosti přípravy dostatečně velkých vzorků.

Spektroskopie v infračerveném spektru (IR - infrared spectroscopy)

Je spektroskopickou metodou, která je schopna charakterizovat vlastnosti polymeru stanovením koncentrace určitých chemických vazeb (IR) (obr. 9.1).



Obr. 9.1. Část IR spektra UHMWPE s označením klíčových píků a definicí výpočtu vyhodnocovaných veličin (oxidační index (OI), trans-vinylene index (VI) a index krystalinity (CR)), (z archivu ÚMCH AV ČR).

Pro měření touto metodou byly vzorky připraveny ve formě 2 mm tlustých průřezů/plátků napříč explantovanou komponentou na zařízení vyrobeném speciálně pro tento účel – z pevně upnuté vložky se velmi pomalým pohybem ostrého nože odřízne požadovaný 2 mm silný plátek (obr. 9.2). Poté byly ze 2mm plátků připraveny pomocí rotačního mikrotomu 200 μ m řezy vhodné pro měření infračervených spekter (obr. 9.2). Připravené řezy se vložily do spektrometru, v našem případě konkrétně mikroskopu využívajícího infračervené záření (vlnová délka tohoto záření je větší než u viditelného světla). Zaznamenávali jsme absorpci IR záření ve vzorku neboli IR spektrum. Oxidace se ve spektru projeví tak, že v určité oblasti absorpce záření stoupne => ve spektru vidíme v určité (přesně definované) oblasti pík. Čím vyšší je tento pík, tím vyšší je oxidace vzorku. Toto měření jsem realizoval pod vedením příslušného personálu na Ústavu makromolekulární chemie

AV ČR na IR mikroskopu Nicolet ContinuumTM vybaveném MCT detektorem (obr. 9.3) umožňujícím měření lineárních profilů s krokem 100 μm . Krok 100 μm byl zvolen tak, aby měření byla dostatečně vzdálena od sebe a zároveň abychom dostali podrobný profil oxidačního poškození napříč vzorkem. Typické IR spektrum UHMWPE vzorků je uvedeno na obr. 9.1. Z každého vzorku byla měřena tři různá místa.



Obr. 9.2. Postup přípravy vzorků. Příprava vzorků UHMWPE ve formě 2mm plátků (vlevo), detail plátku (uprostřed) a ve formě tenkých řezů pomocí mikrotomu (vpravo)



Obr. 9.3. IR mikroskop Nicolet ContinuumTM vybavený MCT detektorem

IR spektrum (obr. 9.1) obsahuje řadu pásů (píků), které odpovídají vibracím určitých chemických skupin v molekulách. Z poměru ploch konkrétních vibračních pásů byl vypočten oxidační index (OI, poměr plochy C=O pásu při 1715 cm^{-1} a standardního pásu při 1370 cm^{-1}), který je úměrný oxidačnímu poškození vzorku a trans-vylenový index (VI, poměr plochy C=C pásu při 965 cm^{-1} a standardního pásu při 1370 cm^{-1}), jehož hodnota umožňuje odhad radiační dávky absorbované polymerem při radiačních modifikacích UHMWPE. Index krystalinity (CR), který udává podíl krystalické fáze v polymeru UHMWPE a souvisí s oxidačním poškozením (vysoké oxidační poškození zpravidla vede k nárůstu CR), byl vypočten

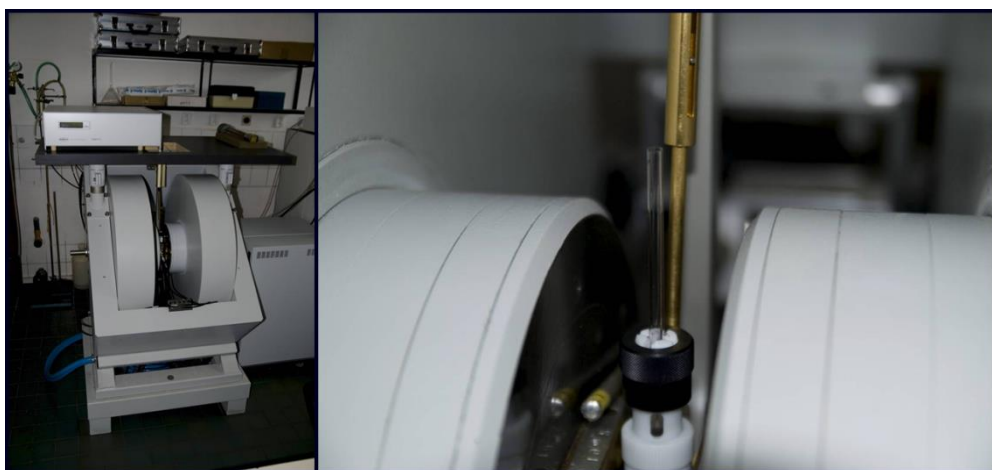
podle vztahu: $CR = CA / (CA + 0,3)$, kde CA je poměr mezi ploch pásu při 1897 cm^{-1} (který přísluší vibracím v krystalických oblastech) a pásu při 1303 cm^{-1} (který přísluší vibracím v amorfních oblastech), (Fulín et al. 2014, Brach Del Prever et al. 1996, Šlouf et al. 2015, Medel et al. 2009).

Elektronová spinová rezonance (ESR)

Tato technika umožňuje analyzovat tzv. zbytkové radikály po ozařování UHMWPE. Tenký vzorek UHMWPE o průměru 2mm a délce 3cm se vloží do kapiláry ESR spektrometru (obr. 9.4). Ve spektrometru je magnetické pole, které je citlivé na přítomnost nepárových elektronů (radikálů). Pokud vzorek UHMWPE neobsahuje žádné nepárové elektrony, přístroj nezaznamená žádný signál a výsledkem bude rovná čára spektra. Pokud budou radikály ve vzorku přítomny, přístroj zaznamená při určité intenzitě magnetického pole pík. Volné radikály umožňuje ESR analyzovat několika způsoby:

- a) přítomnost píků v ESR spektru dokazuje přítomnost zbytkových radikálů v UHMWPE, a to i ve velmi malých koncentracích; metoda je dostatečně citlivá na to, aby zachytila zbytkové radikály i po mnoha letech od ozařování – to má velký význam při analýzách vzorků dodaných z externích pracovišť, kdy není přesně známa jejich historie, nebo při analýzách selhání kloubních náhrad, ke kterému zpravidla dochází několik let po implantaci
- b) analýza tvarů píků v ESR spektru umožňuje odhadnout, jaké radikály se v materiálu vyskytují – význam těchto analýz pro praxi v dané oblasti není klíčový (pro oxidaci materiálu jsou stěžejní volné kyslíkové radikály), ale může poskytnout cenné doplňkové informace (v našem případě se například podařilo (v rámci jiného experimentu) odhalit kontaminaci vzorku radikály z chladicí kapaliny používané při strojním obrábění kloubních náhrad). Tato kontaminace potom může ovlivnit výsledky měření.
- c) integrace píků (výpočet obsahu plochy pod křivkou) v ESR spektru poskytuje možnost odhadnout koncentraci zbytkových radikálů, neboli veličinu zvanou FRC (free radical concentration) – FRC je důležitou charakteristikou UHMWPE, její nenulová hodnota svědčí o značném riziku dlouhodobé oxidativní degradace; jinými slovy: pokud se ve zkoumaném vzorku UHMWPE naleznou zbytkové radikály, zpravidla se tím vysvětlí předčasné selhání UHMWPE komponenty, nebo existuje značné riziko předčasného selhání náhrady v budoucnosti (Mayes 2001).

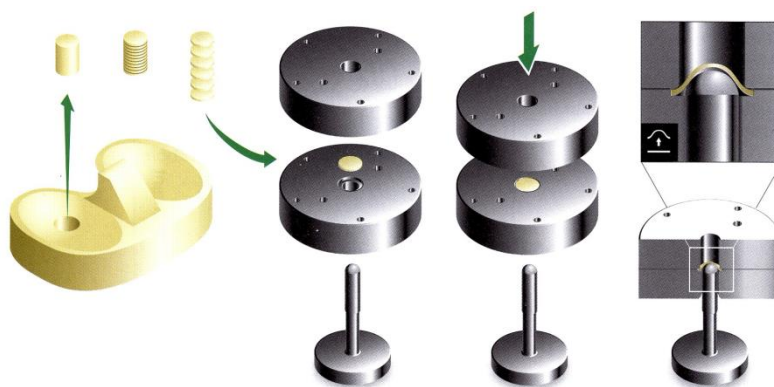
Měření elektronové spinové rezonance byla provedena na spektrometru Bruker ELEXSYS E-540 pracujícím v pásmu 9 GHz (X-band) týmem Ústavu makromolekulární chemie AV ČR. U každého vzorku bylo stanoveno množství radikálů. Vzorky pro ESR měření jsem připravil ve firmě Beznoska bez použití chladicí kapaliny, jejíž zbytky na povrchu vzorku mohou zkreslovat měření. Ze středu každého vzorku byly s použitím ostrého skalpelu vyříznuty tenké proužky tak, aby naplnily 3 cm kapiláry používané pro ESR měření (obr. 9.4). Každý vzorek byl měřen dvakrát pro eliminaci chyb měření.



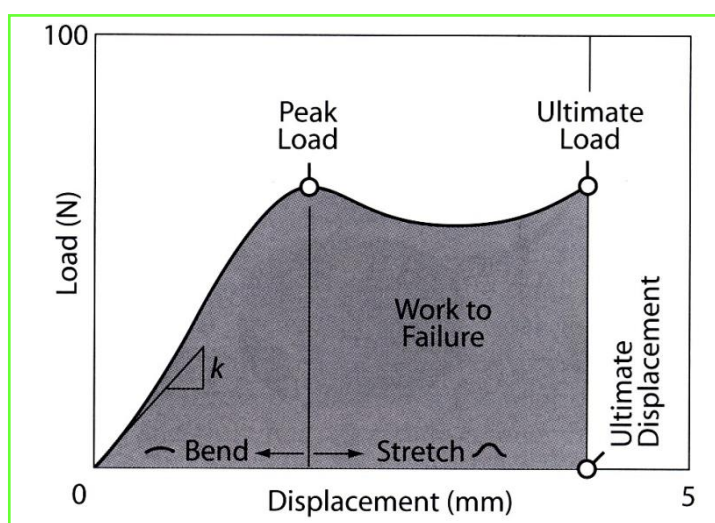
Obr. 9.4. ESR spektrometr (vlevo), detail kapiláry pro vkládání vzorku (vpravo)

Small punch testy (SPT)

Podstatou SPT měření je prohýbání tenkého válečku připraveného z testovaného materiálu (norma ASTM F 2183-02). Váleček o tloušťce 0,51 mm a průměru 6,35 mm je vložen do speciálního držáku a rychlostí 0,5 mm/min je do něj vtlačována polokoule o průměru 2,54 mm (obr. 9.5). Při experimentu je sledována zátěž na vzorku (v jednotkách N) a prohnutí vzorku (v jednotkách mm). Při standardních tahových zkouškách je aplikováno jednoosé napětí v tahu, zatímco v tomto případě je aplikováno dvojosé napětí v tlaku/ohybu, ale přesto výsledné SPT křivky vykazují obdobný charakter jako tahové křivky a základní parametry těchto křivek (Peak Load = PL, Ultimate Load = UL a Ultimate Displacement = UD) jsou do jisté míry analogické parametrům z tahových zkoušek (mez kluzu, napětí při přetržení, protažení při lomu) (Edidin 2009, Šloun et al. 2013) (obr. 9.6). SPT měření byla provedena za pokojové teploty (23 ± 1 °C) na trhačím stroji Instron 5800R6025 (Instron, MA) dle normy ASTM F 2183-02. Z každé sady bylo měřeno minimálně pět vzorků.



Obr. 9.5. Schéma provedení small punch testu (Kurtz 2009)



Obr. 9.6. Schéma výsledné křivky z small punch testu ukazuje závislost napětí (load) na protažení (displacement) vzorku. Do bodu peak load dochází k vratné deformaci (protažení vzorku). Poté již dochází k ireverzibilní deformaci. Po dosažení bodu ultimate load dochází k přetržení vzorku. Podrobnější vysvětlení v textu. (Kurtz 2009).

Mikrotvrдост (MH)

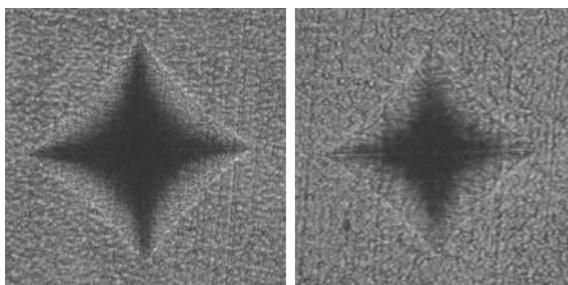
Tvrдост lze definovat jako odolnost materiálu (povrchu materiálu v měřeném místě) proti lokální deformaci vyvozené konkrétním zatěžovacím tělesem (vnikající těleso – indentor) přesného geometrického tvaru působením přesně definovaného zatížení.

Mikrotvrдост vzorků (MH) byla stanovena měřením podle Vickerse (ISO 6507) (Baltá Calleja et al. 2000). Název pochází od anglické firmy Vickers, výrobce tvrdoměrů, autory zkoušky byli G.E.Sanland a L. Smith v r.1925. Měření spočívá ve vtlačení čtvercové diamantové pyramidy (úhel mezi protilehlými stěnami 136°) do rovné plochy studovaného vzorku. V našem případě se jednalo o tzv.

neinstrumentovaný mikroindentor, takže mikrotvrдость byla stanovena změřením velikostí uhlopříček vtisku (d_1 , d_2) pomocí světelného mikroskopu (obr. 9.7). Hodnota tvrdosti se vypočte jako velikost trvalé deformace (plochy nebo hloubky vtisku) v relaci k působící zátěžné síle. Konkrétně se vypočítá průměrná délka uhlopříčky ($d = (d_1 + d_2)/2$) a ze známé zátěže hrotu (F) byla vypočtena mikrotvrдость podle následujícího vztahu (Baltá Calleja et al. 2000):

$$MH = H[\text{MPa}] = 1,854 \times F[\text{N}]/d^2[\text{mm}^2]$$

Z uvedené rovnice vyplývá logický závěr, že mikrotvrдость je při dané zátěži nepřímo úměrná velikosti vpichu ve zkoumaném materiálu, tj. ve tvrdších materiálech zanechá hrot menší otisk (obr. 9.7).



Obr. 9.7. Makrofotografie z měření mikrotvrdsti dle Vickerse. Do měkčího materiálu (s menší mikrotvrdstí) vnikne indentor hlouběji (vlevo). Naopak do tvrdšího materiálu (s větší mikrotvrdstí) proniká indentor do menší hloubky (vpravo). (Z archivu autora).

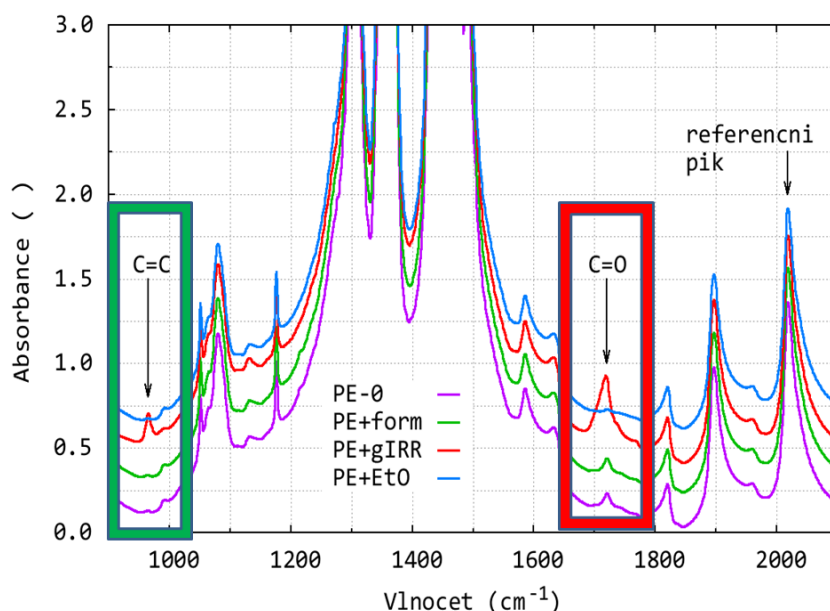
Souvislost mezi mikrotvrdstí a změnami UHMWPE je poměrně přímočará – při oxidaci polymeru (kterou můžeme odhadnout z IR ve formě oxidačního indexu OI, viz výše) dochází ke štěpení polymerních řetězců, čímž se zvýší jejich mobilita, takže se mohou snáze uspořádat a dochází k tzv. dodatečné krystalizaci, což je zvyšování tloušťek krystalických lamel v materiálu a tím i nárůstu objemu krystalické fáze (obr. 3.2).

Z infračervené mikrospektroskopie můžeme určit relativní podíl krystalické fáze ve formě indexu krystalinity (CR, viz výše). Při nárůstu krystalinity dochází i ke zvýšení hodnot mikrotvrdsti, protože krystalická fáze je tvrdší než fáze amorfni. Význam měření mikrotvrdsti v našem případě tedy spočívá v tom, že pro silně oxidačně poškozené vzorky můžeme ověřit, jestli se změny struktury začaly projevovat na skutečných vlastnostech materiálu. Výhodou je, že mikrotvrдость (na rozdíl od jiných mechanických vlastností) můžeme měřit i v mikroměřítku na velmi malých vzorcích. MH polymerů jsem stanovoval pod vedením Ing.Vackové za

pokojové teploty (23 ± 1 °C) na mikrotvrdoměru VMHT (Auto Man UHL, Německo) na Ústavu makromolekulární chemie, při zátěži 50 gf (grain force = $6,355 \times 10^{-4}$ newton) po dobu 6 s a rychlostí zatěžování 50 $\mu\text{m/s}$. Z každé sady byly měřeny minimálně tři vzorky po 10 vpiších a výsledky byly zprůměrovány.

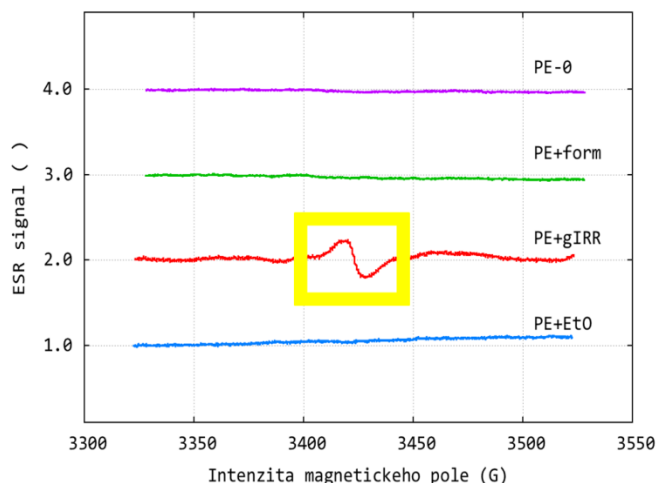
9.1.1.3 Výsledky

Výsledky IR spektroskopie jsou přehledně shrnuty na obrázku 9.8. Oxidační index panenského polyetylenu a vzorků sterilizovaných formaldehydem (PE+form) a ethylenoxidem byl velmi nízký (v intervalu 0,02-0,05). Graficky je tato skutečnost znázorněna na obr. 9.8 (červený rámeček), ze kterého jsou patrné minimální intenzity příslušného píku skupin C=O (v oblasti kolem 1720 cm^{-1}), ale i z vypočtených intenzit OI (PE-0 = 0,05; PE+form = 0,05; PE+EtO = 0,02). Oxidační index polyetylenu sterilizovaného gama-zářením (PE+gIRR) byl znatelně vyšší, což je opět patrné přímo z obrázku 9.8 (červený rámeček) (výrazně vyšší intenzita oxidačního pásu v oblasti 1720 cm^{-1}) i z příslušného výpočtu (oxidační index PE+gIRR = 0,37). Trans-vinylénový index vzorků PE-0, PE+form, PE+EtO byl nulový, zatímco u vzorku PE+gIRR byla naměřena nenulová hodnota (PE+gIRR: 0,038) (obr. 9.8 – zelený rámeček).



Obr.9.8. IR spektra všech zkoumaných typů polyetylenu. Označeny jsou tři významné pásy: (a) pás odpovídající množství C=O vazeb při 1720 cm^{-1} (červený rámeček) (b) pás odpovídající množství C=C vazeb při 960 cm^{-1} (zelený rámeček) a (c) referenční pás při 2020 cm^{-1} . Význam zmíněných pásů je popsán výše

Výsledky ESR spektroskopie ukazuje obrázek 9.9. Měřitelná koncentrace volných radikálů byla nalezena pouze u vzorku sterilizovaného gama zářením (PE+gIRR). Tvar ESR křivky pro PE+gIRR je v souladu s tvrzením, že zbytkové (volné) radikály v UHMWPE jsou směsí alkyl-, allyl- a peroxy-radikálů (Šlouf, Synková et al. 2008).



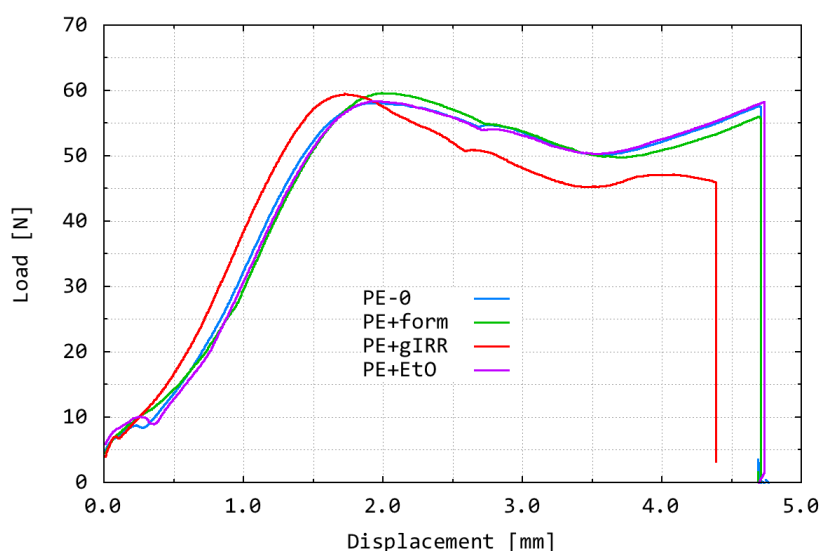
Obr. 9.9. ESR spektra všech zkoumaných typů polyetylenů. Pík ve spektru indikuje přítomnost zbytkových radikálů (žlutý rámeček). Výška píku je úměrná jejich koncentraci.

Na 9.10 jsou shrnuty výsledky z SPT měření. Průměrné naměřené hodnoty jsou následující (viz. tab. 9.2): peak load (PL) v rozmezí 58,48 N (PE+gIRR) – 59,60 N (PE+EtO), ultimate load (UL) v rozmezí 46,69 N (PE+gIRR) – 57,50 N (PE+EtO), ultimate displacement v rozmezí 4,29 mm (PE+gIRR) – 4,58 mm (PE, PE+form) a work to failure (WTF) v rozmezí 185,18 mJ (PE+gIRR) – 205,89 mJ (PE-0). Vzorky PE-0, PE+form, PE+EtO vykazují prakticky shodný charakter SPT křivek, zatímco křivka vzorku PE+gIRR se u vyšších průhybů výrazně odchyluje směrem dolů – toto chování je typické pro zdegradovaný UHMWPE nebo typy UHMWPE o nižší molekulární hmotnosti (Edidin 2009).

Označení vzorku	Small Punch Tests			
	PL [N]	UL [N]	UD [mm]	WTF [mJ]
PE	58.72 ± 0.75	56.84 ± 0.80	4.58 ± 0.12	205.89 ± 2.28
PE+form	58.93 ± 1.36	56.34 ± 1.06	4.58 ± 0.10	202.88 ± 5.62
PE+gIRR	58.48 ± 0.85	46.69 ± 1.96	4.29 ± 0.13	185.18 ± 6.49
PE+EtO	59.60 ± 1.17	57.50 ± 1.26	4.55 ± 0.10	205.50 ± 4.59

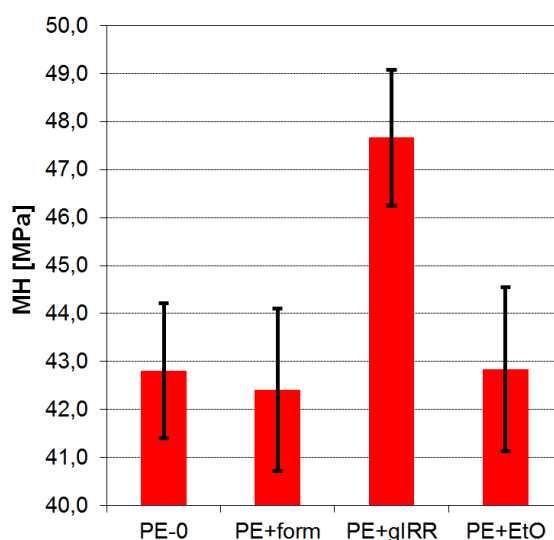
Tab. 9.2. Hodnoty veličin z SPT. PL – peak load, UL – ultimate load, UD – ultimate displacement, WTF – work to failure.

Při standardních tahových zkouškách aplikujeme jednoosé napětí v tahu, zatímco zde aplikujeme dvojosé napětí v tlaku/ohybu. Typickým výsledkem SPT měření UHMWPE je křivka ukázaná na obrázku 5a. Za tři základní parametry SPT křivek lze považovat Peak Load (dále PL), Ultimate Load (dále UL) a Ultimate Displacement (dále UD). Trojice těchto hodnot [PL, UL, UD] je určitou analogií hodnot: mez kluzu, napětí při přetržení a protažení při lomu, které se používají u křivek napětí-deformace v tahových zkouškách. Důležitým parametrem je rovněž veličina Work to Failure (WTF, analogie plochy pod křivkou z tahových zkoušek, která je zhruba úměrná houževnatosti) (viz obr. 9.6) (Mrňák 1978).



Obr. 9.10. SPT křivky všech zkoumaných typů polyetylenů. Křivky ukazují zátěž (Load, udává se v [N]) nutnou k průhybu tenkého kruhového vzorku o určitou vzdálenost (Displacement, udává se v [mm]). Vzorek sterilizovaný gama zářením (PE+gIRR, červená křivka) vykazuje zhoršené mechanické vlastnosti oproti ostatním vzorkům.

Mikrotvrdost byla naměřena u vzorků panenského polyetyleny (*PE-0*) v rozmezí od 41,2 do 44,6 MPa. U vzorků (*PE+form*) v rozmezí od 40,2 do 44,1 MPa. Rozmezí od 46,1 do 49,3 MPa u vzorků (*PE+gIRR*) a rozmezí od 40,3 do 44,2 MPa u vzorků (*PE+EtO*). Grafické vyjádření průměrných hodnot a směrodatných odchylek je patrné na obrázku 9.11. Vzorky *PE-0*, *PE+form* a *PE+EtO* vykazují takřka stejnou mikrotvrdost vyjma vzorku *PE+gIRR*, který se výrazně statisticky liší, což koresponduje s výsledky z IR spektroskopie (obr. 9.8). V polymeru dochází k oxidaci (vyšší OI při IR měření) a následně vlivem toho k dodatečné krystalizaci (Šlouf et al. 2013), tudíž je výsledný stupeň krystalinity vyšší a zvyšuje se i mikrotvrdost polyetylenu (Minkova et al. 2009).



Obr. 9.11. Hodnoty mikrotvrdosti dle Vickerse pro všechny studované vzorky včetně směrodatných odchylek jednotlivých měření. Všechny vzorky vykazují víceméně stejnou mikrotvrdost až na vzorek *PE+gIRR*, který se statisticky významně liší (vysvětleno v textu).

9.1.2 Hypotéza 1B

9.1.2.1 Úvod

Na základě výsledků měření na laboratorně připravených vzorcích, ze kterých vyplývá, že sterilizace gama zářením jednoznačně negativně ovlivňuje vlastnosti UHMWPE, jsme se rozhodli tento fakt ověřit i u explantovaných komponent kloubních náhrad. Cílem tohoto experimentu bylo odpovědět na druhou část stanovené hypotézy:

Shodují se výsledky měření u laboratorně připravených vzorků i u explantovaných komponent kloubních náhrad?

Rozhodli jsme se ověřit vliv sterilizace na souboru explantovaných artikulačních komponent kyčelního kloubu firmy Beznoska/Poldi, které se v naší zemi používají nejdéle a u kterých detailně známe historii přípravy UHMWPE.

9.1.2.2 Materiál a metodika

Do souboru jsme zařadili 26 explantovaných jamek Beznoska/Poldi z nichž 6 jamek bylo sterilizováno formaldehydem (tab. 9.3).

Metodika přípravy vzorků je uvedena podrobně v kap. 9.2.2.

Pro měření oxidačního poškození byla použita spektroskopie v infračerveném spektru (popsaná výše).

Pro statistickou analýzu byl použit Wilcoxonův test.

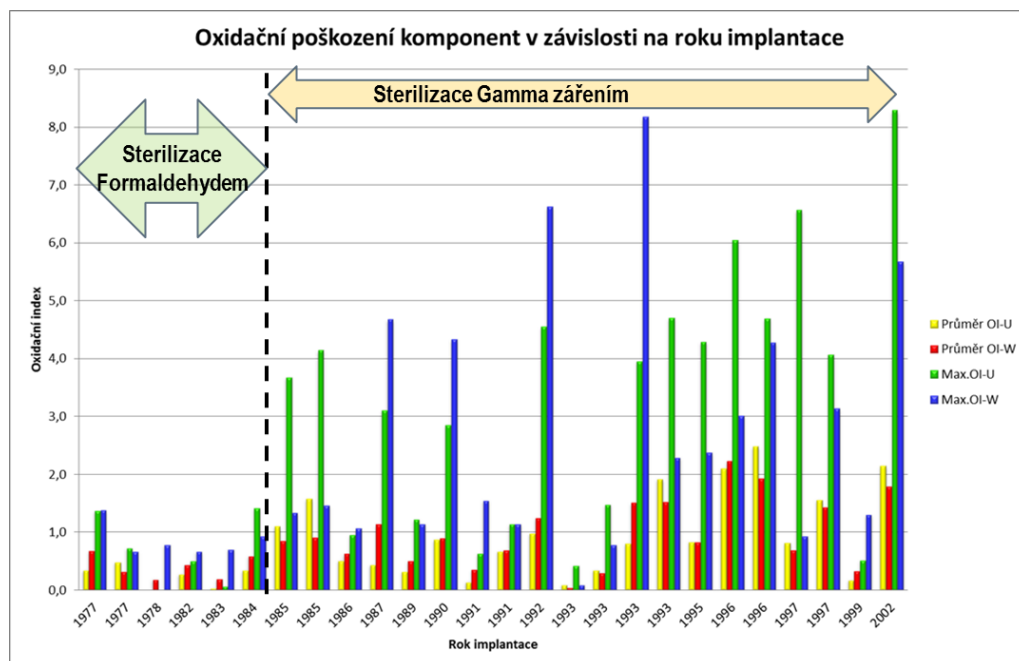
9.1.2.3 Výsledky

Výsledky měření jsou znázorněny v přehledné tabulce (tab. 9.3). Jde o průměrné hodnoty z jednotlivých řezů napříč jamkou a jednotlivých měření. Zdrojová data jednotlivých měření pro každou z komponent jsou přiložena na CD disku. Graf 9.1 znázorňuje závislost oxidačního indexu, jako míry oxidativní degradace komponenty, na roku implantace, s nímž souvisí způsob sterilizace finální komponenty (graf 9.1). Jak je patrné z grafu 9.1, vykazovaly UHMWPE komponenty sterilizované v parách formaldehydu významně nižší hodnoty oxidačního indexu a tudíž delší životnost.

P-hodnota z Wilcoxonova testu je pro průměr OI-U 0.024, pro průměr OI-W 0.011, pro maximum OI-U 0.019 a pro maximum OI-W 0.007.

Přehled výsledků měření oxidačního poškození u jamek Beznoska/Poldi					
Implantace	Délka in vivo(roky)	Průměrný OI-unworn	Průměrný OI-worn	Maximální OI-unworn	Maximální OI-worn
1977	27,66	0,492	0,335	0,740	0,680
1977	27,91	0,354	0,688	1,380	1,390
1978	27,86		0,197		0,800
1982	24,81	0,286	0,452	0,515	0,675
1983	23,08	0,043	0,202	0,080	0,715
1984	25,50	0,351	0,601	1,430	0,945
1985	23,02	1,587	0,919	4,155	1,475
1985	25,78	1,115	0,866	3,685	1,355
1986	24,80	0,522	0,642	0,965	1,080
1987	23,05	0,450	1,150	3,115	4,685
1989	16,81	0,328	0,515	1,230	1,155
1990	17,25	0,885	0,914	2,865	4,340
1991	15,61	0,683	0,698	1,150	1,150
1991	16,19	0,151	0,366	0,640	1,560
1992	16,42	0,991	1,256	4,560	6,630
1993	14,76	0,817	1,518	3,965	8,180
1993	16,42	1,928	1,530	4,710	2,300
1993	17,92	0,358	0,314	1,490	0,790
1993	20,24	0,099	0,052	0,435	0,105
1995	15,81	0,846	0,839	4,300	2,390
1996	8,00	2,489	1,938	4,700	4,290
1996	10,19	2,114	2,236	6,055	3,030
1997	12,12	1,569	1,445	4,075	3,150
1997	13,33	0,832	0,703	6,575	0,945
1999	12,95	0,183	0,349	0,525	1,315
2002	6,91	2,153	1,798	8,290	5,680

Tab. 9.3. Souhrnná tabulka výsledků měření oxidativní degradace u explantovaných jamek Beznoska/Poldi. Žlutě označeny komponenty sterilizované parami formaldehydu. Modře označeny komponenty sterilizované gama zářením. OI-U – oxidační index v *unworn* (méně opotřebené) oblasti ; OI-W - oxidační index ve *worn* (více opotřebené) oblasti.



Graf 9.1. Oxidativní poškození komponent Beznoska/Poldi v závislosti na roku implantace (resp. způsobu sterilizace) (OI-U – oxidační index v unworn (méně opotřeбенé) oblasti ; OI-W - oxidační index ve worn (více opotřeбенé) oblasti).

9.1.3 Diskuze k hypotézám 1A a 1B

Vzorek panenského nemodifikovaného polyetylénu (*PE-0*) slouží v této práci jako referenční. *PE-0* vykazuje standardní mechanické vlastnosti (metoda SPT a MH), typické pro nemodifikovaný UHMWPE. Není oxidačně poškozen (IR) a neobsahuje volné radikály (ESR), protože nebyl podroben žádným dalším úpravám.

Vzorky sterilizované formaldehydem (*PE+form*) a ethylenoxidem (*PE+EtO*) mají mechanické vlastnosti prakticky stejné jako panenský UHMWPE (*PE-0*), přičemž nejsou významněji oxidačně poškozeny (téměř nulová hodnota OI) a neobsahují zbytkové radikály (nulová hodnota ESR). Nevykazují též známky zesíťování (crosslinking) – nulový vinylenový index. Díky těmto charakteristikám mají polymery *PE+EtO* a *PE+form* vyšší okamžitou i dlouhodobou oxidační stabilitu. Tato skutečnost zřejmě způsobovala dříve pozorovanou vysokou životnost kloubních náhrad sterilizovaných formaldehydem (dnes je již tento způsob sterilizace zakázán). Vzhledem ke zjevné analogii mezi *PE+form* a *PE+EtO* lze předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem. U vzorku sterilizovaného gama zářením (*PE+gIRR*) dochází k absorpci záření v důsledku vzniku C=C vazeb ($VI = 0,038$) (obr. 9.8, zelený rámeček), což vede k

částečnému síťování polymeru (crosslinking). Síťování je pouze částečné vzhledem k faktu, že při sterilizaci se používá dávka v rozmezí 25–40 kGy. Zbytkové radikály mohou v polymeru přežít dlouhou řadu let (Šlouf et al. 2013) a cyklickým sledem reakcí dochází k oxidativní degradaci (Brach Del Prever et al. 2009). Výsledkem oxidativní degradace je především štěpení molekul (Šlouf, Synková et al. 2008) a tím zhoršení prakticky všech důležitých mechanických vlastností včetně klíčové vlastnosti pro danou aplikaci – odolnosti vůči otěru (Kurtz₂ 2009, Šlouf et al. 2013, Šlouf, Synková et al. 2008, Šlouf et al. 2009). Mechanické vlastnosti naměřené pomocí SPT metody vykazaly nejnižší hodnoty právě u vzorků PE+gIRR. Toto chování je typické pro více zdegradovaný UHMWPE nebo UHMWPE s nižší molekulovou hmotností (Edidin 2009). Změny ve struktuře a mechanických vlastnostech, které plynou z oxidativní degradace, lze zachytit též pomocí měření mikrotvrdosti. Polymerní řetězce rozštěpené v průběhu oxidativní degradace mohou dále krystalizovat. Tato dodatečná krystalizace zvyšuje celkový stupeň krystalinity a následně i mikrotvrdost polyetylénu jak dokládá obr. 9.11 (Minkova et al. 2009)

Z výsledků plyne, že explantované komponenty sterilizované formaldehydem mají vyšší životnost (průměrně 26,14 let) oproti komponentám sterilizovaných gama zářením (průměrně 16,38 let.) Prokázala se závislost průměru i maxima oxidačního indexu ve více opotřebované oblasti i v méně opotřebované oblasti na sterilizaci formaldehydem.

Z praktického hlediska je důležité, **že sterilizace je konečný krok při přípravě UHMWPE k cílové aplikaci, a proto zbytkové radikály již nelze odstranit.** Tyto neodstraněné zbytkové radikály způsobí, že vzorek sterilizovaný gama zářením (*PE+gIRR*) podléhá pozvolné dlouhodobé oxidativní degradaci a vykazuje zhoršení mechanických vlastností, jak je popsáno v předchozím odstavci.

Za zmínku stojí ještě další dvě skutečnosti týkající se gama záření při výrobě UHMWPE pro kloubní náhrady. Za prvé, při použití gama záření ke sterilizaci záleží ještě na dalších okolnostech, jako je vlastní provedení sterilizace (na vzduchu – horší varianta, nebo v inertní atmosféře – o něco málo lepší), způsob balení (běžné balení – horší varianta, balení zamezující přístupu vzduchu – lepší varianta) a uchováváním komponent (přístup vzduchu, přístup světla a rostoucí doba skladování zhoršují vlastnosti materiálu před implantací). Za druhé je třeba zdůraznit, že při výrobě vysoce síťovaného polyetylénu, který vykazuje zvýšenou životnost, se využívá gama-ozařování, ale zcela jiným způsobem než ke sterilizaci: aplikují se vyšší dávky

(≥ 50 kGy) za účelem vzniku crosslink (C=O) vazeb. Tato úprava chemické struktury slouží ke zvýšení odolnosti vůči otěru. Stejně jako u sterilizace gama zářením vznikají volné radikály, které jsou nežádoucí. Takto vzniklé volné radikály se následně eliminují pomocí tepelných úprav (annealing nebo remelting). Teprve po tomto procesu následuje další, nezávislý krok – sterilizace, kterou zde diskutujeme.

9.1.4 Závěr

Cílem bylo odpovědět na otázku, zda má vliv sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem na vlastnosti UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad (hypotéza 1A).

Experimentálním měřením jsme jasně prokázali, že:

- a) **nejstarší (dnes již zakázaný) způsob sterilizace formaldehydem nemění vlastnosti panenského polyetyleny a neovlivňuje oxidační poškození. To vysvětluje dlouhodobé vynikající klinické výsledky náhrad sterilizovaných tímto způsobem.**
- b) **novější sterilizace gama zářením vede k oxidativní degradaci a zhoršení mechanických vlastností, což je jednou z nejpravděpodobnějších příčin nižší životnosti kloubních náhrad sterilizovaných tímto způsobem.**
- c) **nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem.**

Druhým cílem je ověření platnosti korelace výsledků u experimentálních vzorků (hypotéza 1B) a výsledků u explantovaných UHMWPE komponent.

Porovnáním měření oxidačního poškození nového UHMWPE a explantovaných UHMWPE komponent jsme prokázali, že:

- d) **sterilizace gama zářením má negativní vliv na oxidační stabilitu materiálu a tudíž i životnost komponenty kloubní náhrady.**

9.2 Hypotéza 2

9.2.1 Úvod

Jedna z nejčastějších otázek pacienta před implantací totální náhrady velkého kloubu zní: „Jak mi bude, pane doktore, endoprotéza fungovat?“ Na tuto otázku zpravidla odpovídáme nekonkrétně až vyhýbavě. Je faktem, že životnost kloubní náhrady závisí na řadě faktorů. Za nejvýznamnější se považují technika implantace, hmotnost a aktivita pacienta, individuální aktivita imunitního systému a kvalita artikulačních komponent. Když se ale zamyslíme nad soubory pacientů jednoho operátora s přibližně stejnými parametry, aktivitou i komorbiditami vidíme mnohdy výrazné rozdíly v životnosti náhrad. Tento fakt při úvaze stejné operační techniky a stejných parametrů pacienta ukazuje na jediný rozdílový prvek – kvalita implantátu. Proto jsme se rozhodli testovat explantované komponenty kloubních náhrad, abychom lépe pochopili změny UHMWPE *in vivo* v čase. Zaměřili jsme se na testování oxidačního poškození explantovaných UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad, které je podle řady studií (Fulín et al. 2014) jednou z hlavních příčin selhání materiálu a příčinou akcelerace opotřebení komponenty (viz. kap. 6.).

Cílem této hypotézy je odpovědět na otázku:

Má vliv velikost oxidačního poškození na životnost UHMWPE komponent kloubních náhrad?

Pokud je zjištěno selhání umělé kloubní náhrady z jakékoliv příčiny, které působí pacientovi subjektivní obtíže nebo hrozí vznikem zásadní komplikace (zlomenina v důsledku osteolýzy kolem implantátu, migrace implantátu do pánve, poškození nervově-cévních struktur uvolněnou komponentou, selhání artikulační vložky s následným kontaktem kovových komponent atd.), je indikována revizní operace spojená s extrakcí některé komponenty. Tohoto faktu jsme využili pro experimentální měření oxidačního poškození extrahovaných UHMWPE komponent náhrad kyčelního a kolenního kloubu.

9.2.2 Materiál a metodika

V letech 2004-2014 jsme explantovali cca 200 UHMWPE komponent kloubních náhrad kyčelního a kolenního kloubu. Vzhledem k rozsahu potřebné analýzy jsme byli nuceni některé vzorky z různých důvodů eliminovat a prozatím

uskladnit pro pozdější využití. Jedním z hlavních kritérií pro zařazení do souboru byl důvod explantace (zajímali nás zejména indikace aseptického uvolnění). Dalšími důvody pro eliminaci vzorků ze souboru byly např. nekompletní data o dané komponentě, neúplná anamnéza pacienta, snaha o reprezentativnost souboru, apod.). Do našeho souboru jsme zařadili celkem 66 explantovaných UHMWPE komponent náhrady kyčelního kloubu a 16 UHMWPE komponent náhrady kolenního kloubu reprezentující nejpoužívanější komponenty zejména v 80. a 90. letech na našem území. Přehled jednotlivých komponent je uveden včetně délky komponenty in vivo, data primoimplantace i explantace a důvodu extrakce v tabulce 9.4 (kolenní náhrady) a tabulce 9.5 (kyčelní náhrady).

Přehled vzorků explantovaných UHMWPE komponent náhrady kolenního kloubu					
Označení	Implantát	Primoimplantace	Explantace	In vivo(roky)	Důvod explantace
L2/E/02	PFC-Sigma	8.6.2009	11.5.2010	0,92	Paraartikulární osifikace
L2/E/01	Aesculap	1.1.2009	15.3.2010	1,20	Instabilita
L2/A/04	PFC	2.10.2005	8.4.2008	2,52	Aseptické uvolnění
L2/F/04	Medin modulár	6.3.2008	5.10.2010	2,58	Aseptické uvolnění
L2/C/01	Evolution	1.1.2006	9.10.2008	2,77	Instabilita
L2/E/03	PFC revizni	1.4.2002	28.8.2007	5,41	Instabilita
L2/G/02	Medin modulár	23.10.2003	26.11.2009	6,10	Infekt
L2/D/02	Medin modulár	13.6.2002	12.11.2008	6,42	Aseptické uvolnění
L2/A/01	Medin modular	1.1.2000	20.6.2007	7,47	Aseptické uvolnění
L2/D/04	SVL	1.1.2001	10.6.2010	9,44	Luxace pately
L2/D/03	SVL	18.9.1998	5.3.2009	10,47	Fractura fem.komponenty
L2/A/03	PFC	14.4.1997	6.5.2008	11,07	Aseptické uvolnění
L2/D/01	LCS	27.9.1993	22.9.2006	12,99	Aseptické uvolnění
L2/F/03	PFC	1.1.1997	16.3.2010	13,21	Aseptické uvolnění
L2/F/02	Search	1.10.1996	31.8.2010	13,92	Aseptické uvolnění
L2/A/02	Medin universal	1.1.1987	13.3.2007	20,21	Aseptické uvolnění

Tab. 9.4. Přehled explantovaných UHMWPE komponent náhrady kolenního kloubu.

Přehled vzorků explantovaných UHMWPE komponent náhrady kyčelního kloubu					
Označení	Implantát	Implanta	Explantace	In vivo(roky)	Důvod explantace
L1/E/01	Aesculap	8.3.2007	5.4.2007	0,08	Aseptické uvolnění
2013/10/1	Medin sféra	13.7.2007	18.4.2008	0,77	Luxace PE insertu
2013/10/32	Poldi	7.6.2012	11.4.2013	0,84	Infekt
L1/D/03	Marathon	9.11.2006	17.8.2009	2,77	Luxace PE inseru
L1/H/03	Zweymüller	29.5.2006	28.5.2009	3,00	Recidivující luxace
L1/D/02	Zweymüller	29.12.2005	12.2.2009	3,13	Aseptické uvolnění
L1/D/04	Aesculap	16.12.2004	23.2.2009	4,19	Aseptické uvolnění
2013/10/15	Enduron	1.1.2002	3.7.2006	4,50	Aseptické uvolnění
2013/10/20	Medin sféra	24.4.2006	14.5.2012	6,06	Aseptické uvolnění
L1/J/02	Aesculap	4.5.2004	14.6.2010	6,12	Aseptické uvolnění
L1/E/03	Medin sféra	22.4.2004	23.9.2010	6,42	Aseptické uvolnění
L1/G/02	Poldi	1.1.2002	27.11.2008	6,91	Aseptické uvolnění
L1/E/04	Aesculap	9.4.2003	23.6.2010	7,21	Aseptické uvolnění
2013/10/18	Medin sféra	27.4.2005	12.12.2012	7,63	Aseptické uvolnění
L1/I/04	Enduron	15.10.2002	14.9.2010	7,92	Aseptické uvolnění
L1/C/00	Poldi	18.11.1996	16.11.2004	8,00	Aseptické uvolnění
L1/E/02	Enduron	1.1.2001	31.8.2009	8,67	Aseptické uvolnění
2013/10/3	Enduron	13.5.1997	12.4.2006	8,92	Aseptické uvolnění
L1/J/03	MIL	1.1.2001	12.4.2010	9,28	Aseptické uvolnění
L1/C/03	WM	1.1.1995	6.12.2004	9,94	Aseptické uvolnění
L1/G/01	Balgrist	1.1.1999	9.3.2009	10,19	Aseptické uvolnění
L1/A/03	Poldi	22.10.1996	29.12.2006	10,19	Aseptické uvolnění
L1/I/02	Balgrist	16.6.1998	9.4.2009	10,82	Aseptické uvolnění
L1/A/01	Enduron	19.3.1996	6.3.2007	10,97	Aseptické uvolnění
L1/K/03	Balgrist	1.1.1999	11.3.2010	11,20	Aseptické uvolnění
L1/G/03	Zweymüller	1.4.1997	11.11.2008	11,62	Aseptické uvolnění
2013/10/6	Enduron	1.11.1996	20.6.2008	11,64	Aseptické uvolnění
L1/I/01	Enduron	9.7.1997	10.6.2009	11,93	Aseptické uvolnění
L1/G/04	Poldi	1.1.1997	9.2.2009	12,12	Aseptické uvolnění
L1/H/01	Balgrist	4.6.1997	15.7.2009	12,12	Aseptické uvolnění
2013/10/14	Balgrist	1.1.1998	27.10.2010	12,83	Aseptické uvolnění
2013/10/53	Poldi	1.1.1999	12.12.2011	12,95	Aseptické uvolnění
2013/10/10	Enduron	1.4.1995	29.4.2008	13,09	Aseptické uvolnění
L1/D/01	Balgrist	23.1.1996	10.3.2009	13,14	Aseptické uvolnění
L1/F/02	Poldi (Mina)	1.1.1997	27.4.2010	13,33	Aseptické uvolnění
2013/10/7	WM	1.1.1993	2.5.2006	13,34	Aseptické uvolnění
2013/10/12	Enduron	1.1.1998	9.6.2011	13,44	Aseptické uvolnění
L1/F/03	PFC	1.1.1997	22.9.2010	13,73	Aseptické uvolnění
L1/I/03	Enduron	1.1.1997	30.9.2010	13,75	Aseptické uvolnění
2013/10/17	MIL	1.1.1999	22.4.2013	14,32	Aseptické uvolnění
2013/10/47	Poldi	1.1.1993	1.10.2007	14,76	Aseptické uvolnění
L1/F/01	Balgrist	1.1.1995	27.7.2010	15,58	Aseptické uvolnění
L1/B/01	Poldi	2.12.1991	9.7.2007	15,61	Aseptické uvolnění
2013/10/63	Poldi	1.1.1995	21.10.2010	15,81	Aseptické uvolnění
L1/A/02	Poldi	1.1.1991	8.3.2007	16,19	Aseptické uvolnění
2013/10/16	Balgrist	1.1.1997	8.4.2013	16,28	Aseptické uvolnění
L1/H/04	Poldi	1.1.1993	29.5.2009	16,42	Aseptické uvolnění
L1/G/00	Poldi	21.9.1992	19.2.2009	16,42	Aseptické uvolnění
2013/10/9	Poldi	1.1.1989	20.10.2005	16,81	Aseptické uvolnění
2013/10/13	WM	1.1.1994	23.11.2010	16,90	Aseptické uvolnění
L1/D/00	Poldi	22.1.1990	18.4.2007	17,25	Aseptické uvolnění
2013/10/60	Poldi	1.1.1993	30.11.2010	17,92	Aseptické uvolnění
L1/J/04	Poldi	1.1.1991	2.11.2009	18,85	Aseptické uvolnění
2013/10/2	WM	1.1.1988	19.2.2007	19,15	Aseptické uvolnění
2013/10/24	Poldi	1.1.1993	25.3.2013	20,24	Aseptické uvolnění
2013/10/19	WM	1.1.1992	11.6.2012	20,46	Aseptické uvolnění
2013/10/45	Poldi	1.1.1985	3.1.2008	23,02	Aseptické uvolnění
L1/K/02	Poldi	1.1.1987	14.1.2010	23,05	Aseptické uvolnění
2013/10/4	Poldi	1.1.1983	23.1.2006	23,08	Aseptické uvolnění
L1/K/01	Poldi	1.1.1986	14.10.2010	24,80	Aseptické uvolnění
2013/10/5	Poldi	1.1.1982	16.10.2006	24,81	Aseptické uvolnění
L1/H/02	Poldi	1.1.1984	26.6.2009	25,50	Aseptické uvolnění
L1/J/01	Poldi	1.1.1985	7.10.2010	25,78	Aseptické uvolnění
L1/C/01	Poldi	9.9.1977	2.5.2005	27,66	Aseptické uvolnění
L1/C/04	Poldi	1.1.1978	3.11.2005	27,86	Aseptické uvolnění
L1/C/02	Poldi	1.1.1977	22.11.2004	27,91	Aseptické uvolnění

Tab. 9.5. Přehled explantovaných UHMWPE komponent náhrady kyčelního kloubu.

Artikulační komponenty jsem označil tak, aby byla patrná oblast zatěžovaná (*worn*) a méně zatěžovaná (*unworn*). Pořídil jsem fotodokumentace a graficky označil linie řezu vzorku (obr. 9.12). Vzorku bylo přiděleno originální označení složené z číslic eventuálně písmen tak, aby se omezilo použití osobních údajů. Následně byly vzorky zabaleny, označeny identifikací a uskladněny do chladícího boxu při teplotě 5°C.

U každého pacienta jsem zaznamenal následující údaje:

- RTG dokumentace před revizní operací a po primoimplantaci (anonymně označena)
- věk
- výška, hmotnost, BMI
- aktivita pacienta v průběhu životnosti endoprotézy (nízká, střední, velká)
- datum primoimplantace náhrady
- datum explantace a její důvod

U každé explantované komponenty jsem zaznamenal následující údaje:

- typ komponenty a výrobce
- modifikace struktury
- dávka ozáření
- způsob sterilizace
- peroperační nález otěrové reakce a kostních defektů z operačního protokolu zaznamenaného operátérem



Obr. 9.12. Názorná ukázka fotodokumentace explantovaného vzorku s grafickým vymezením budoucího řezu a označením oblastí více opotřebované (*worn*) a méně opotřebované (*unworn*).

Pro charakterizaci vzorků jsme použili techniky infračervené mikrospektroskopie (IR) zmíněné výše. Na přípravu tenkých plátků z polymeru UHMWPE, vhodných pro IR měření, jsme kladli velký důraz. Důvodem je skutečnost, že při běžném rozříznutí vzorku (např. ruční pilkou) by došlo k nadměrnému zahřátí a změnám ve struktuře materiálu; následně bychom zkoumali artefakt – materiál přetvořený při nevhodné přípravě namísto originálního, nepoškozeného polymeru z explantované komponenty. Proto byly vzorky připraveny tříkrokovým postupem.

1) V prvním kroku byly na pracovišti 1. Ortopedické kliniky 1.LF UK a FN Motol označeny průřezy UHMWPE komponentou – které bylo třeba studovat (obr. 9.12). U každé vložky se jednalo o takové průřezy, které procházely dvěma klíčovými oblastmi na každé UHMWPE vložce: oblastí silně poškozenou otěrem (v dalším textu označujeme silně poškozené oblasti anglickým termínem *worn*) a oblastí nepoškozenou otěrem (oblasti označované *unworn*).

2) V druhém kroku jsem ve firmě Beznoska s.r.o. připravil 2 mm tlusté průřezy/plátky napříč explantovanou komponentou na zařízení vyrobeném speciálně pro tento účel – z pevně upnuté vložky se velmi pomalým pohybem ostrého nože odřízne požadovaný 2 mm tlustý plátek (obr. 9.2)

3) Ve třetím kroku byly na ÚMCH AV ČR připraveny ze 2mm plátků pomocí rotačního mikrotomu 200 μ m řezy vhodné pro studium pomocí IR. Princip rotačního mikrotomu (v tomto případě byl použit mikrotom Rotary microtome RM 2155 fy. Leica) spočívá v přípravě velmi ostrého nože (obr. 9.13) např. ze speciálního, čerstvě zlomeného skla (v našem případě sklo: Glass strips 840031 fy Leica; zařízení pro přípravu nože: Knifemaker 7800, fy LKB Bromma), upnutí vzorku do minisvěráku a odřezávání přesných tenkých plátků pomalým, opakovaným, podélným pohybem vzorku proti pevně upnutému noži. Výsledkem mikrotomie je tzv. tenký řez (typické tloušťky tenkých řezů bývají v rozmezí 1–100 μ m; v našem případě jsme použili speciálně tloušťku 200 μ m kvůli lepšímu signálu z IR). Pro každou studovanou explantovanou komponentu byly získány nejméně dva tenké řezy, které reprezentovaly příčný průřez celou vložkou (tj. z vnitřního/kontaktního/artikulačního povrchu až na opačnou stranu) ve dvou místech: v místě silného poškození otěrem (*worn*) a v místě malého nebo nepatrného poškození otěrem (*unworn*). Pro každou kyčelní komponentu byly naměřeny 2 sady dat z více opotřebované (*worn*) a 2 sady z méně opotřebované (*unworn*) oblasti (pro eliminaci chyby měření). Výsledné

hodnoty byly zprůměrovány a použity pro další vyhodnocení. Ve výjimečných případech byla měřena jen sada dat (pro technickou náročnost vytvoření kvalitního řezu- z důvodu velkého úbytku materiálu vzniklého *in vivo* nebo pro extrémní oxidaci (vzorky se drolily a rozpadaly!)). U kolenní náhrady byly měřeny vždy 2 sady dat z méně opotřebované (*unworn*) oblasti a 4 sady (2 pro mediální část a 2 pro laterální část) z opotřebované (*worn*) oblasti.



Obr. 9.13. Příprava velmi ostrého nože ze speciálního skla (viz. text výše)

9.2.3 Výsledky

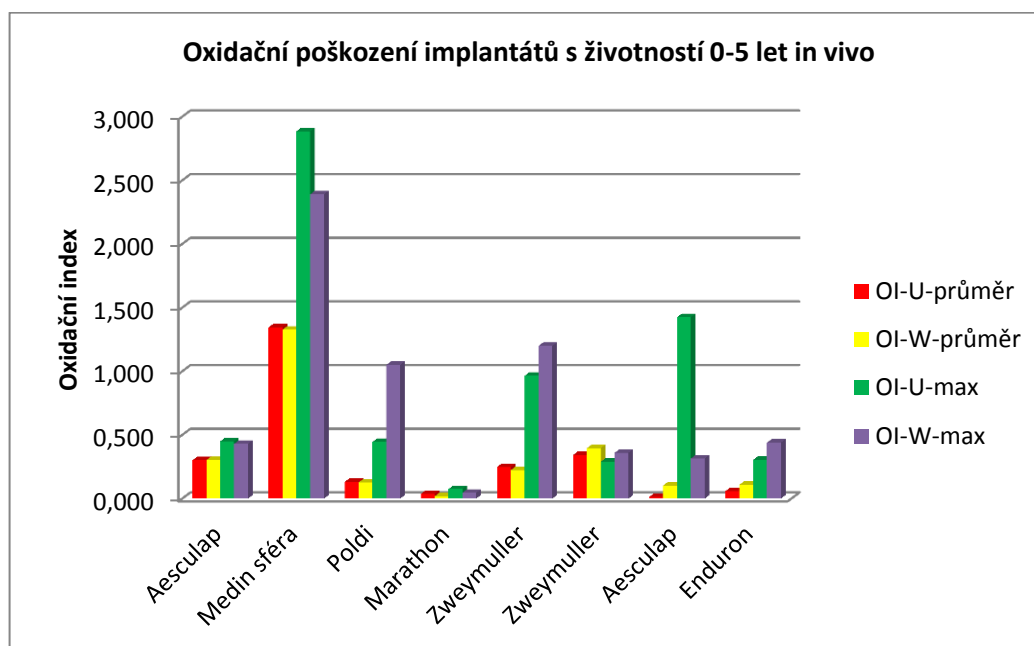
Příklad získaných dat pro jednu explantovanou komponentu náhrady kyčelního kloubu je na obr. 9.14. Příklad získaných dat pro jednu explantovanou komponentu náhrady kolenního je uveden na obr. 9.15. **Vzhledem k velikosti souboru není reálně uvést všechna data v textu.** Množství jednotlivých měření u náhrady kyčelního kloubu se pohybuje v průměru okolo **700** číselných hodnot pro jednu komponentu. U kolenní náhrady okolo **1200** číselných hodnot pro jeden vzorek. **Kompletní data celého souboru jsou přiložena na CD.** Pro tvorbu grafických výstupů uvedených níže byly použity průměrné hodnoty jednotlivých měření pro danou komponentu.

[illegible]

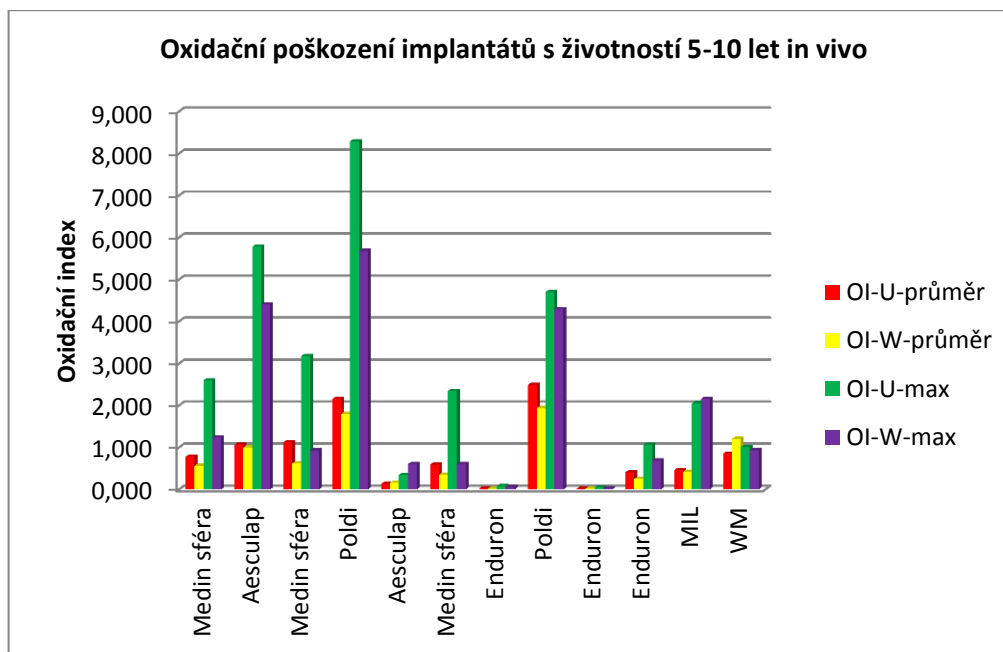
Obr. 9.14. Příklad naměřených dat u jedné explantované UHMWPE komponenty náhrady kyčelního kloubu

Obr. 9.15. Příklad naměřených dat u jedné explantované UHMWPE komponenty náhrady kolenního kloubu

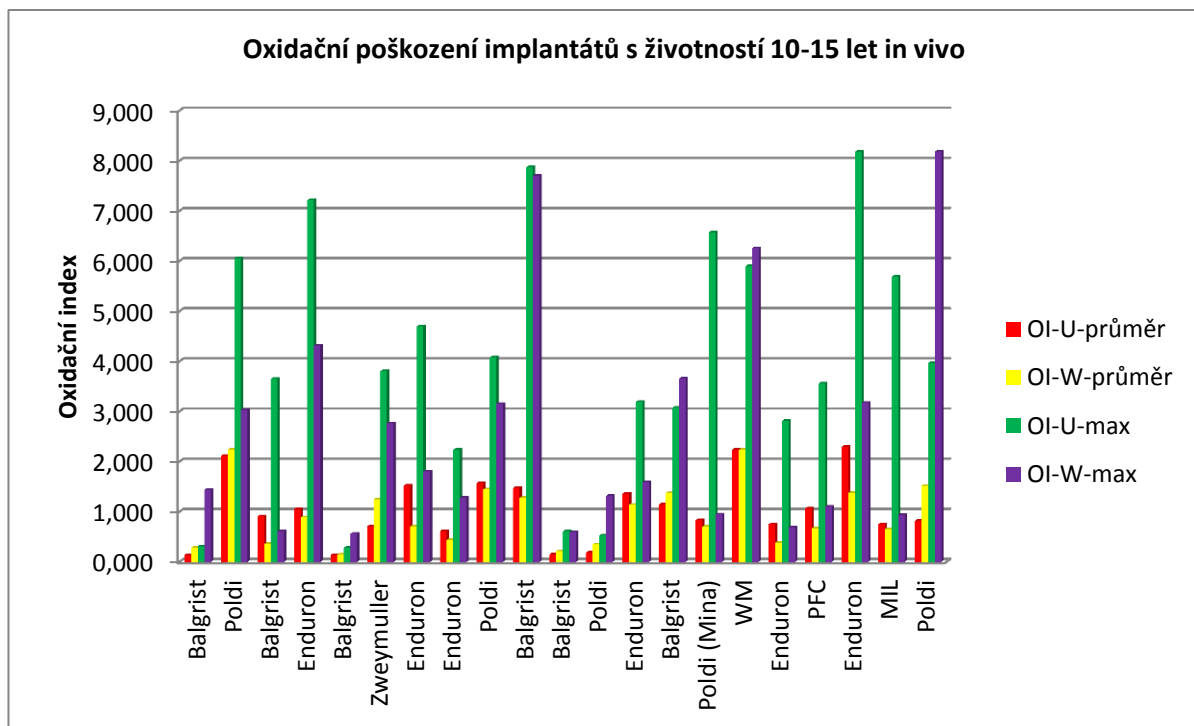
Grafické znázornění výsledků ukazují grafy 9.2 – 9.6, jejichž interpretace je uvedena v diskuzi.



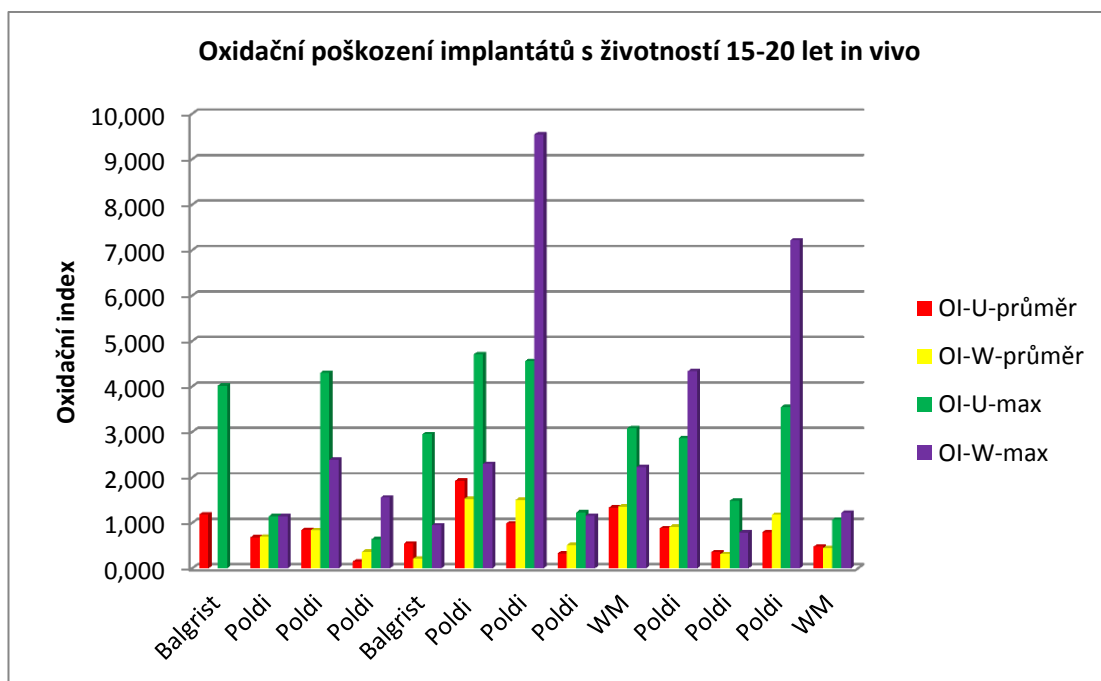
Graf 9.2. Oxidační poškození jednotlivých kyčelních implantátů v intervalu životnosti in vivo 0-5 let. OI-U –oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti.



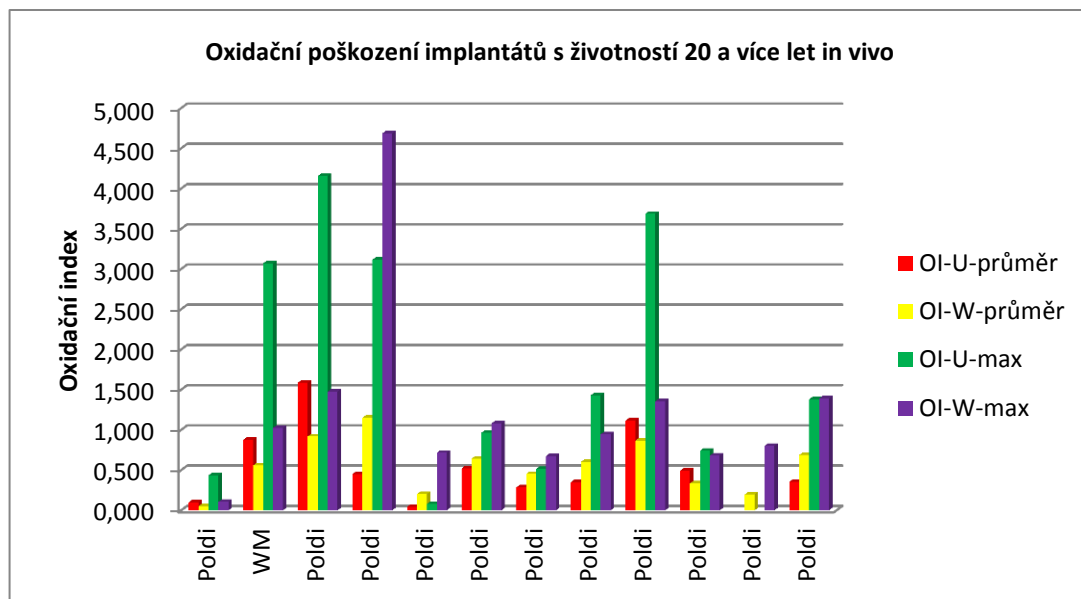
Graf 9.3. Oxidační poškození jednotlivých kyčelních implantátů v intervalu životnosti in vivo 5-10 let. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti.



Graf 9.4. Oxidační poškození jednotlivých kyčelních implantátů v intervalu životnosti in vivo 10-15 let. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Implantáty seřazeny podle délky přežití v daném intervalu 10-15 let.

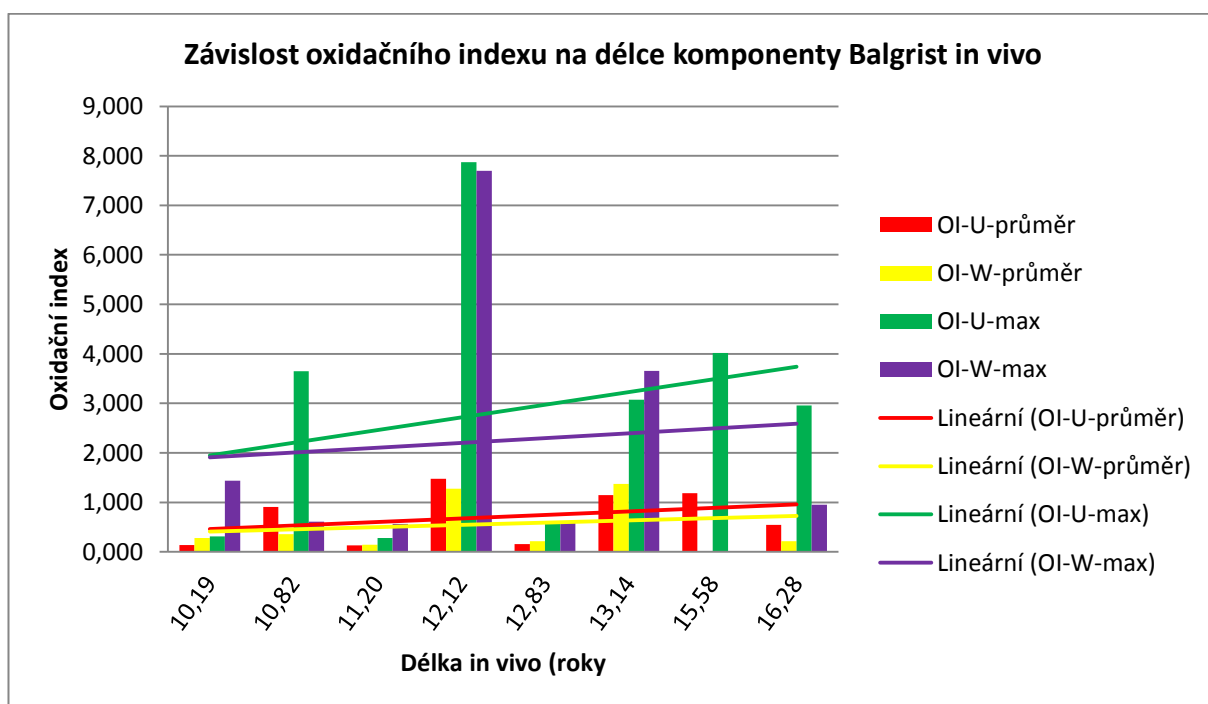


Graf 9.5. Oxidační poškození jednotlivých kyčelních implantátů v intervalu životnosti in vivo 15-20 let. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti.

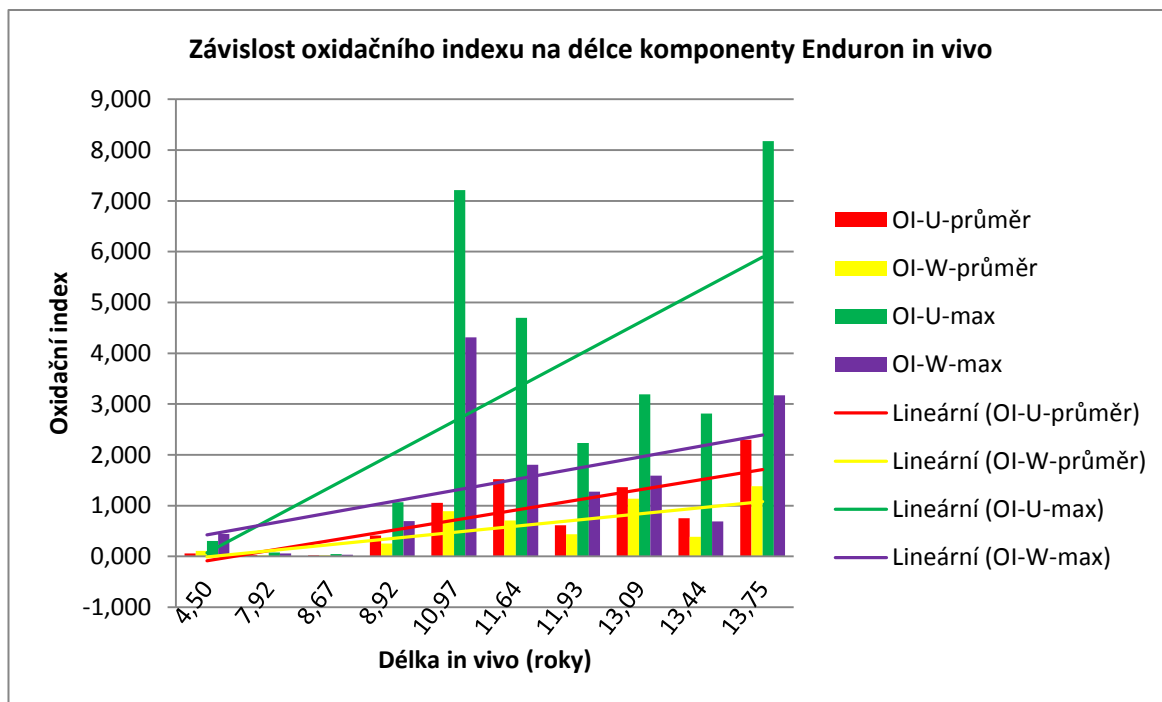


Graf 9.6. Oxidační poškození jednotlivých kyčelních implantátů v intervalu životnosti in vivo 20 a více let. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti.

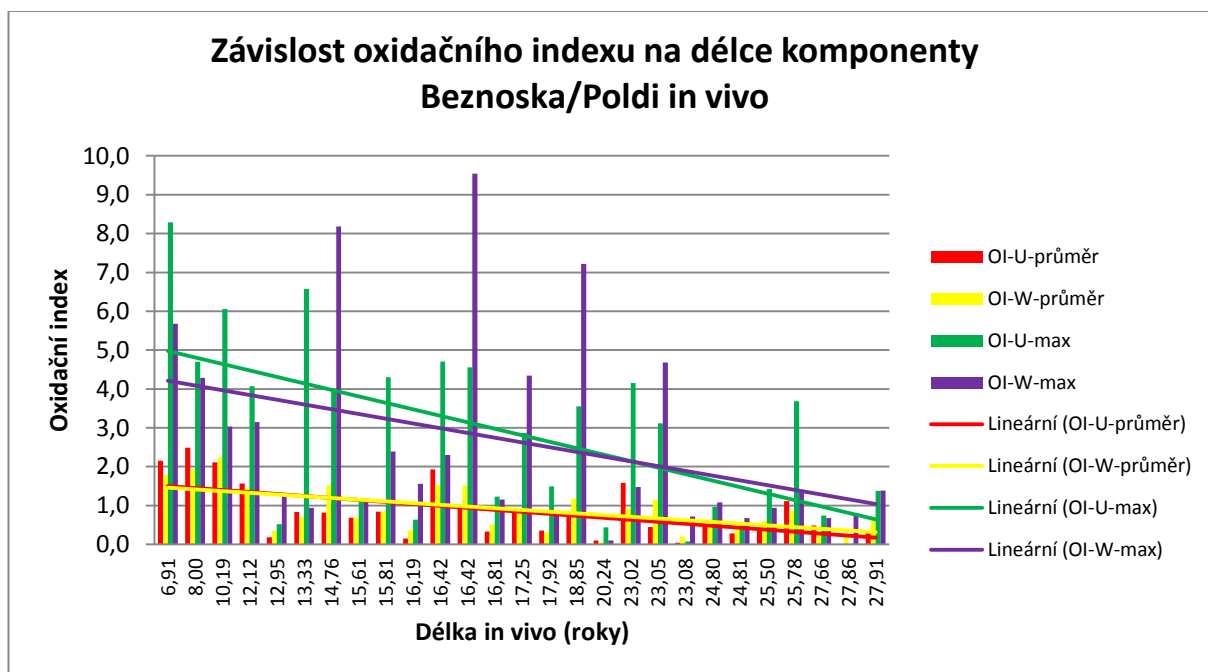
Pro interpretaci porovnání závislosti oxidačního poškození na délce implantátu in vivo jsme zvolili 3 skupiny stejných implantátů, které byly v souboru zastoupeny nejčastěji. Jedná o skupinu implantátů Balgrist, Enduron a Beznoska/Poldi (Poldi je starší název výrobce, později přejmenovaný na Beznoska). U všech těchto implantátů bylo indikací k extrakci aseptické uvolnění. Přehled výsledků je znázorněn v grafech 9.7 – 9.9. Interpretace grafických výsledků je diskutována v části diskuze.



Graf 9.7. Závislost oxidačního poškození na životnosti in vivo u komponent Balgrist. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevnou úsečkou znázorněna lineární regrese daných hodnot. Rok implantace a explantace pro jednotlivé komponenty viz tab. 9.5.

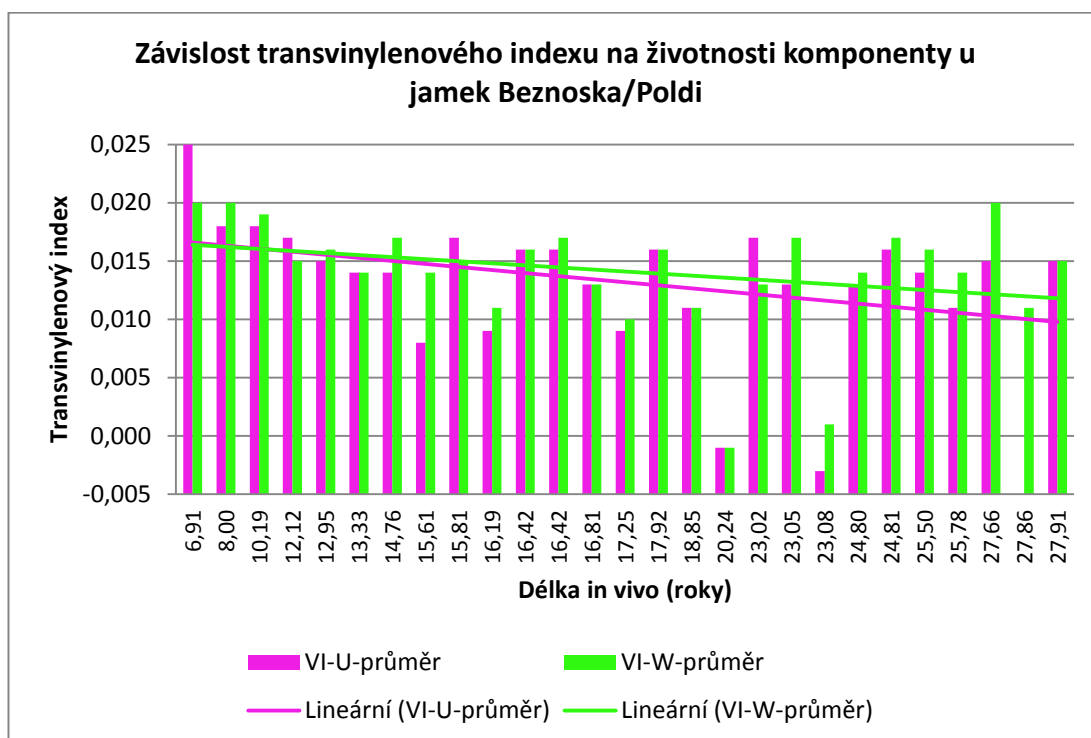


Graf 9.8. Závislost oxidačního poškození na životnosti in vivo u komponent Enduron. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevnou úsečkou znázorněna lineární regrese daných hodnot. Rok implantace a explantace pro jednotlivé komponenty viz tab. 9.5.



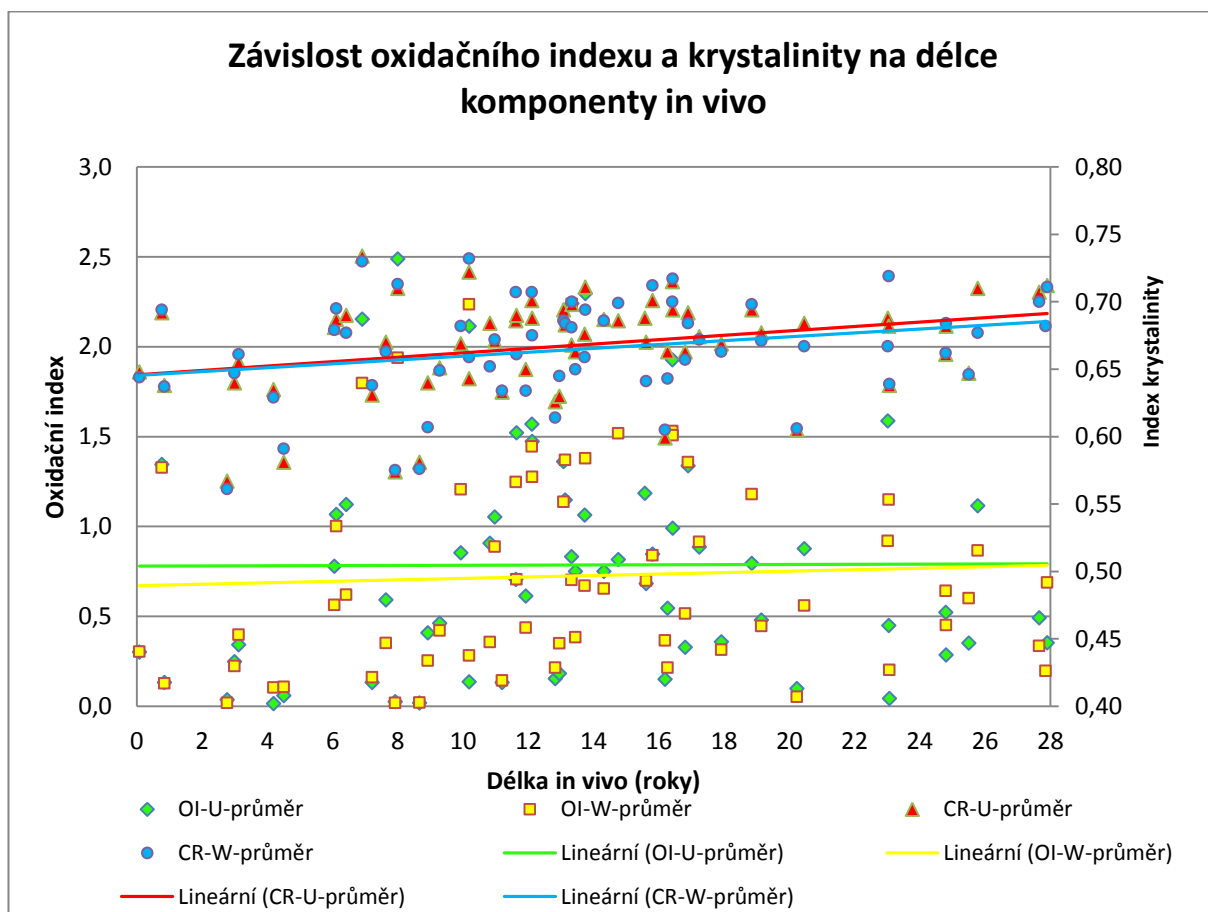
Graf 9.9. Závislost oxidačního poškození na životnosti in vivo u komponent Beznoska/Poldi. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevnou úsečkou znázorněna lineární regrese daných hodnot. Rok implantace a explantace pro jednotlivé komponenty viz tab. 9.5.

Závislost transvinylenového indexu na délce životnosti in vivo zobrazuje graf 9.10.



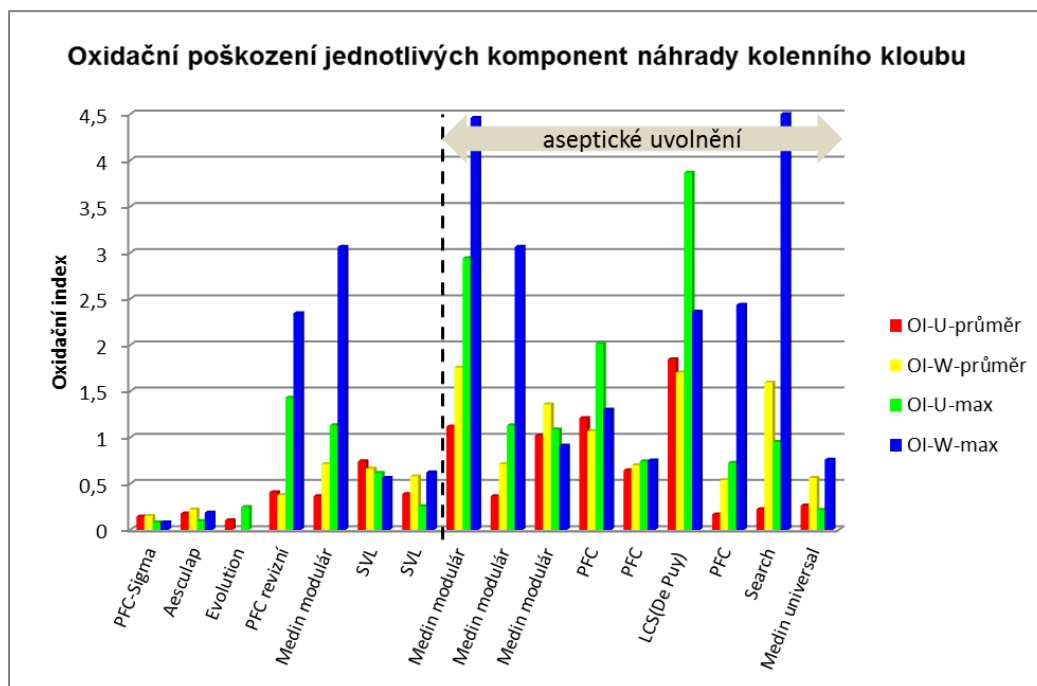
Graf 9.10. Závislost transvinylenového indexu na životnosti komponenty u komponent Beznoska/Poldi. VI-U – transvinylenový index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti. VI-W – transvinylenový index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Proložená úsečka – lineární regrese k daným hodnotám.

Výsledky porovnání oxidačního poškození a indexu krystalinity v závislosti na životnosti komponent celého souboru jsou uvedeny v grafu 9.11.

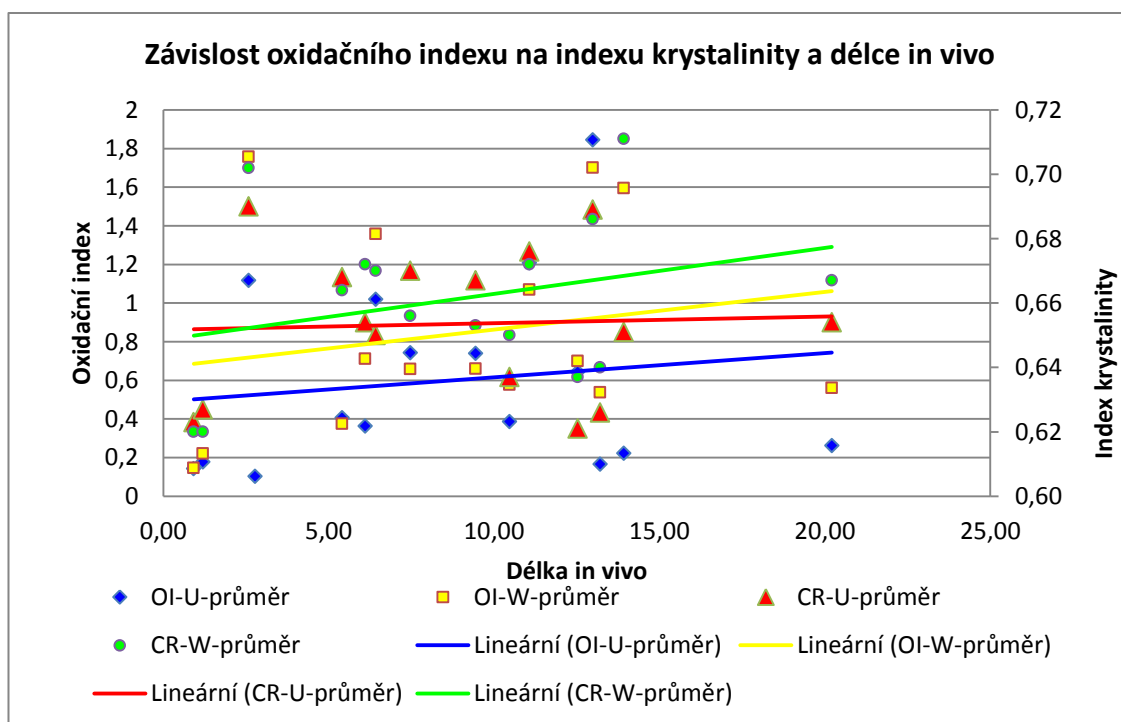


Graf 9.11. Závislost oxidačního poškození a indexu krystalinity na životnosti in vivo u všech komponent náhrad kyčelního kloubu. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. CR-U – index krystalinity v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, CR-W – index krystalinity ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevnou úsečkou znázorněna lineární regrese daných hodnot.

Oxidační poškození jednotlivých vzorků náhrad kolenního kloubu v závislosti na životnosti je uvedeno v grafu 9.12. Výsledky porovnání oxidačního poškození a indexu krystalinity v závislosti na životnosti komponent celého souboru kolenních náhrad jsou uvedeny v grafu 9.13.



Graf 9.12. Oxidační poškození jednotlivých komponent náhrady kolenního kloubu. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Přerušovaná čára rozděluje na implantáty extrahované pro aseptické uvolnění (vpravo) a ostatní indikace extrakce (vlevo).



Graf 9.13. Závislost oxidačního poškození a indexu krystalinity na životnosti in vivo u všech komponent náhrad kolenního kloubu. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. CR-U – index krystalinity v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, CR-W – index krystalinity ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevnou úsečkou znázorněna lineární regrese daných hodnot.

9.2.4 Diskuze

Interpretace výsledků je mimořádně složitá. Jednotlivé komponenty mohou vykazovat rozdíly zdůvodnitelné individuálními parametry. Je potřeba zohlednit historii konkrétní komponenty, RTG nález, perioperační nález otěrového granulomu a osteolýzy, individuální parametry pacienta i techniku správné implantace. Nicméně tyto faktory mohou výsledky měření ovlivnit relativně málo a zásadní rozdíly v měření jsou vždy způsobeny vlastností daného UHMWPE materiálu. Tudiž metodika testování je velmi spolehlivá a výsledky měření dobře korelují s objektivní kvalitou dané komponenty.

Graf 9.2 zobrazuje artikulační vložky náhrady kyčelního kloubu s krátkou životností. Například polyethylen Marathon vykazuje malé oxidační poškození a rovněž nejnižší krystalinitu. Jde o UHMWPE 2.generace, který je crosslinkovaný s následnou tepelnou úpravou. Druhým extrémem je vysoká hodnota jak průměrné, tak maximální hodnoty OI u jamky Medin sféra, která byla explantována pro luxaci insertu stejně jako jamka Marathon (Medin po 0,77 roku, Marathon po 2,77 letech). Tuto skupinu vzorků je ale obtížné kvalifikovaně porovnat pro krátkou životnost in vivo s různými indikacemi k extrakci.

V intervalu životnosti 5-10 let Graf 9.3 jsme největší oxidaci naměřili u dvou implantátů Beznoska/Poldi a implantátu Aesculap. Všechny tři komponenty byly při operaci nalezeny prasklé. Průměrný OI nad 1,0 a maximální nad 3,0 jsme naměřili rovněž u implantátů Medin sféra (obr. 9.16), u kterého byla po 6,42 letech nalezena téměř prochozená jamka s nálezem masivního granulomu.



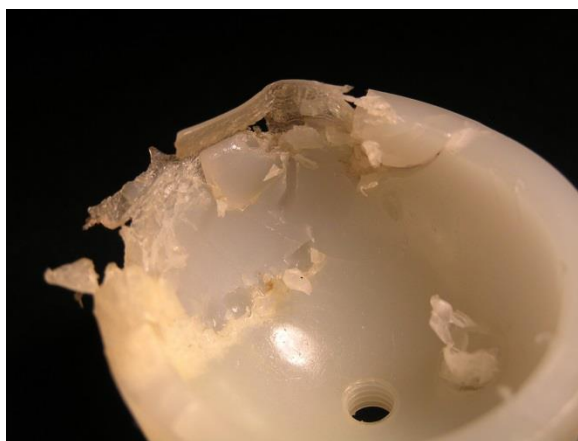
Obr. 9.16. Explantovaná komponent Medin sféra po 6,42 letech se známkami masivního opotřebení a známkami přítomné metalózy.

Nejmenší míru oxidace vykazovaly dvě jamky Enduron i přes fakt makroskopického opotřebení (obr. 9.17). Je nutné zde poznamenat, že jak jamky Enduron, tak Medin sféra, u kterých byl peroperačně zaznamenán masivní granulom s osteolýzou, byly ukotveny v „multi hole“ kotvící části. U těchto jamek se vyskytovalo větší procento selhání v celosvětovém měřítku (Kurtz et al. 1999). Důvodem tohoto selhání je nejspíše backside otěr (Kurtz et al. 1999).



Obr. 9.17. Explantovaná jamka Enduron s patrným výrazným opotřebením materiálu, ale s malým oxidačním poškozením implantována v roce 2001.

V podsouboru explantátů, extrahovaných po 10-15 letech od primoimplantace si již můžeme všimnout zvýšené oxidace u většiny komponent (graf 9.4). Velmi dobře se prezentují jamky Balgrist, které až na dvě výjimky, u kterých došlo k únavové destrukci okraje (obr. 9.18), dosahují průměrného OI kolem hodnoty 0,2. Nevýhodou tohoto implantátu byla v řadě případů menší tloušťka primární komponenty (menší vrstva UHMWPE umožňující implantaci většího průměru hlavičky) (obr. 9.19), která limitovala její životnost. Osteolýza způsobená otěrovým granulomem byla ale minimální.



Obr. 9.18. Destrukce okraje jamky Balgrist.



Obr. 9.19. Jamka Balgrist explantovaná pro opotřebení polyethylenu při relativně tenké vrstvě polyethylenu primární komponenty.

U komponent Enduron, které selhaly ve většině případů právě v tomto období, se průměrný OI pohyboval přes hodnotu 1,0 a maximální OI u všech komponent přes 2,0. Typickým nálezem u těchto jamek byla výrazná decentrace hlavice na RTG snímku (obr. 9.20).



Obr. 9.20. Typický nález decentrace hlavice u jamky Duraloc s polyethylenovou vložkou Enduron. RTG po 11 letech od primoimplantace.

Životnost komponent v rozmezí 15-20 let se dá považovat za velmi dobrou (graf 9.5). Zajímavé je zejména porovnání komponent WM (obr. 9.21), kde u makroskopicky málo opotřebené jamky je OI výrazně nižší (OI-U 0,479 a OI-W 0,446) oproti jamce opotřebené (OI-U 1,338 a OI-W 1,357).



Obr. 9.21. Explantované komponenty WM s přibližně stejnou životností in vivo. Vlevo výrazně opotřebovaná komponenta s vysokým oxidačním poškozením (implantována v roce 1994). Vpravo jen minimálně opotřebovaná komponenta s malým oxidačním poškozením (implantována v roce 1988). Otvory na kluzném povrchu jsou od zavedení šroubů použitých při extrakci insertu.

Faktorem, který může být rozhodující je kvalita sterilizace jednotlivých komponent. Na přelomu 80. a 90.let probíhala sterilizace s cílem odstranit všechny choroboplodné zárodky. Přesné parametry a technologie sterilizace jsou diskutabilní a dle ústních sdělení pamětníků značně rozdílné.

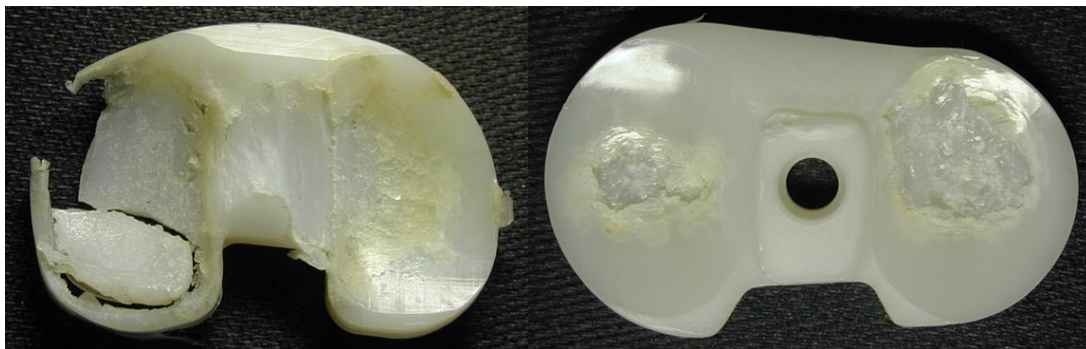
Tento individuální rozdíl může být teoreticky způsoben i jiným faktorem než je kvalita polyetylénu, např. technikou implantace, hmotností pacienta nebo jeho aktivitou. V případě vlivu aktivity imunitní reakce by rozdíl spočíval spíše ve velikosti a agresivitě granulomu, nikoli v míře jeho opotřebení a zvýšené oxidace.

Podskupina implantátů (délka in vivo 20 a více let), jejíž výsledky jsou uvedeny v grafu 9.6, prokazuje vynikající kvalitu těchto komponent, jejímž důkazem není jen délka přežití, ale i poměrně nízká průměrná oxidace, která ve většině případů nepřesahuje hodnotu 1,0.

Pro větší exaktnost korelace výsledků (resp. závislosti míry oxidace na délce přežití in vivo) jsme vybrali tři nejčastěji zastoupené komponenty v souboru náhrad kyčelního kloubu. U komponent Balgrist se jednalo o 8 vzorků (graf 9.7), u komponent Enduron o 10 vzorků (graf 9.8) a u komponent Beznoska/Poldi o 27 vzorků (graf 9.9). Všechny vzorky byly explantovány z indikace aseptického uvolnění kloubní náhrady. Graf 9.7 znázorňuje závislost míry oxidačního indexu na délce komponenty in vivo. Lineární regrese potvrzuje hypotézu, že oxidace s časem narůstá. Tento fakt jednoznačně potvrzuje i poskupina komponent Enduron (graf 9.8), kde oxidace s časem stoupá strměji. Na druhou stranu skupina komponent Beznoska/Poldi (graf 9.9) prokazuje trend opačný. U jamek Balgrist je patrný

pozvolnější nárůst oxidace, která dosahuje průměrného OI 1,0 mezi 16-17 rokem životnosti. Tento trend odpovídá přirozenému stárnutí a oxidaci (Fulín et al. 2014). U komponent Enduron dosahuje průměrný OI hodnoty 1,0 cca mezi 11-12 rokem a její nárůst je strmější. Zde se nabízí teorie, že na počátku obsahoval polyethylen více volných radikálů, které akcelerují stárnutí a oxidaci (Fulín et al. 2014). Složitější vysvětlení se nabízí u opačného trendu komponent Beznoska/Poldi. Opačný trend je možné vysvětlovat zejména změnou sterilizace v průběhu času. Nejdelší životnost vykazují jamky, které byly sterilizovány formaldehydem. Ten byl ovšem později zakázán pro nedokonalou likvidaci choroboplodných zárodků. V tu dobu se přešlo na sterilizaci gama zářením za přístupu vzduchu (oproti komponentám Balgrist a Enduron, které byly dle dostupných informací sterilizovány bez přítomnosti vzduchu). Tento krok výrazně zvýšil množství volných radikálů u všech těchto komponent. Z klinických zkušeností víme, že zejména u jamek implantovaných v době od roku 1993 cca do roku 1999 docházelo k rychlému selhání, často s desintegrací komponenty. Naše měření tento fakt potvrdila. A právě extrémní hodnoty OI u implantátů z tohoto období vysvětlují opačnou tendenci závislosti oxidace na životnosti náhrady. Tuto teorii potvrzují i měření transvinylenového indexu (graf 9.10). Vyšší transvinylenový index u jamek s nižší životností potvrzuje vyšší míru oxidace a nepřímo vyšší dávku absorbovaného gama záření. Zároveň z výsledků plyne, že vysoká oxidace vede k brzkému selhání komponenty s nutností reimplantace. Vyšší míra oxidační degradace vede i k nárůstu indexu krystalinity (jak dokazuje graf 9.11). Z porovnání výsledků celého souboru vyplývá, že s narůstajícím oxidačním poškozením dochází ke štěpení dlouhých řetězců UHMWPE na kratší. Ty se více zhušťují a zvyšuje se podíl krystalické fáze (krystalinity) na úkor fáze amorfní – dochází ke změně nadmolekulární struktury polymeru. Dochází k tomu, že materiál se stává křehčím a je náchylnější k opotřebení nebo dokonce k desintegraci komponenty.

U kolenních náhrad je situace obdobná. Graf 9.12 znázorňuje oxidační poškození jednotlivých implantátů. Z výsledků je patrné, že oxidační poškození bylo výrazně vyšší u komponent explantovaných pro aseptické uvolnění (obr. 9.22). Je logické, že u ostatních indikací s menší dobou životnosti bylo makroskopické (obr. 9.23) i oxidační poškození menší. Rovněž nárůst krystalinity s vyšší mírou oxidace pro kolenní náhrady platí, jak je znázorněno na grafu 9.13.



Obr. 9.22. Makroskopické poškození tibiálního plata endoprotézy kolenního kloubu Search implantovaného v roce 1996 (vlevo) a Medin modulár implantovaného v roce 2008 (vpravo) charakterizované vysokým stupněm oxidačního poškození.



Obr. 9.23. Makroskopicky téměř nepoškozené tibiální plato PFC-revizní (implantováno v roce 2002, které bylo explantováno pro nestabilitu náhrady a vykazuje minimální oxidační poškození).

Na závěr je ale nutno připomenout, že k interpretaci výsledků je nezbytné přistupovat individuálně a je nutné vzít v úvahu individuální parametry pacienta, exaktnost implantace i další vnější faktory, které mohou vlastnosti UHMWPE komponenty ovlivnit.

9.2.5 Závěr

Cílem testování bylo získat odpověď na otázku, zda má vliv velikost oxidačního poškození na životnost UHMWPE komponent kloubních náhrad.

Experimentální studií na explantovaných komponentách náhrad kyčelního a kolenního kloubu jsme jednoznačně prokázali, že:

- a) velikost oxidačního poškození má vliv na životnost kloubních náhrad a je jedním z klíčových parametrů charakterizující vlastnosti UHMWPE se spolehlivou predikcí životnosti kloubní náhrady**
- b) s nárůstem míry oxidačního poškození roste poměrně i index krystalinity, což vede ke zhoršení mechanických vlastností UHMWPE.**

9.3 Hypotéza 3

9.3.1 Úvod

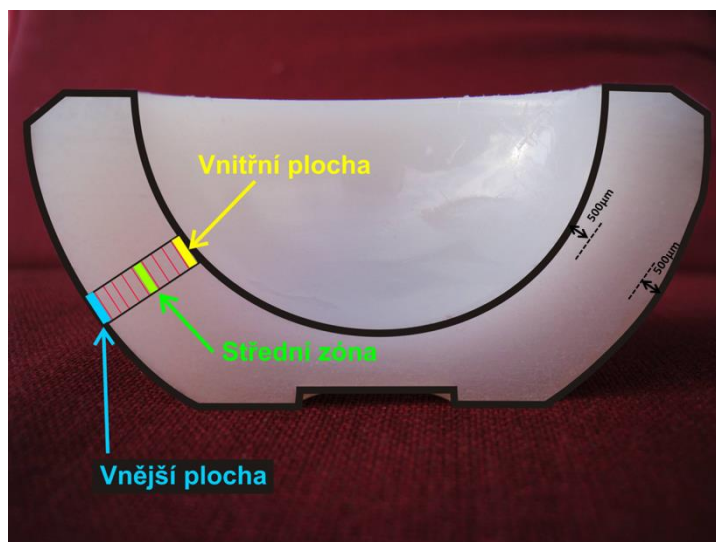
Na základě testování oxidačního poškození explantovaných komponent kloubních náhrad jsme si položili otázku:

Existuje rozdíl míry oxidačního poškození v části více opotřebované (v anglické literatuře se používá termín *worn*) a méně opotřebované (*unworn*)? Existují rozdíly v míře oxidace napříč komponentou (od vnitřního po vnější okraj)?

Z předchozích experimentů se nám podařilo prokázat, že oxidační poškození má vliv na životnost i strukturu UHMWPE. U některých vzorků jsme si ale všimli, že OI ve více opotřebované (*worn*) části je nižší než v části méně opotřebované (*unworn*). Tento experiment si kladl za cíl objasnit míru oxidace v části více a méně opotřebované. Zároveň jsme chtěli tvrdit teorii, že na artikulačním povrchu (který je vystaven většímu tření, tělních tekutinám, většímu tlaku apod.) probíhá oxidace intenzivněji než na vnějším povrchu artikulační komponenty.

9.3.2 Materiál a metodika

Soubor explantovaných komponent je shodný se souborem použitým u hypotézy 2. Přehled testovaných komponent je uveden v tab. 9.4 a tab. 9.5. Metodika odběru, skladování i přípravy vzorků je rovněž shodná. Použité metody spektroskopie s využitím infračerveného záření jsou podrobně popsány v kap. 9.1.1.2. Pro testování oxidačního poškození na vnitřním (artikulačním) a vnějším povrchu komponenty jsme použili měření oxidace do cca 500 μm hloubky od obou povrchů (obr. 9.24). IR spektrometr měřil OI vždy v kroku 100 μm. Použili jsme tedy prvních a posledních 5 hodnot měření daného průřezu komponentou (obr. 9.24). Při porovnávání oxidace v méně (*unworn*) a ve více opotřebované (*worn*) oblasti jsme brali do úvahy průměr OI měřených ve všech vrstvách dané oblasti implantátu.

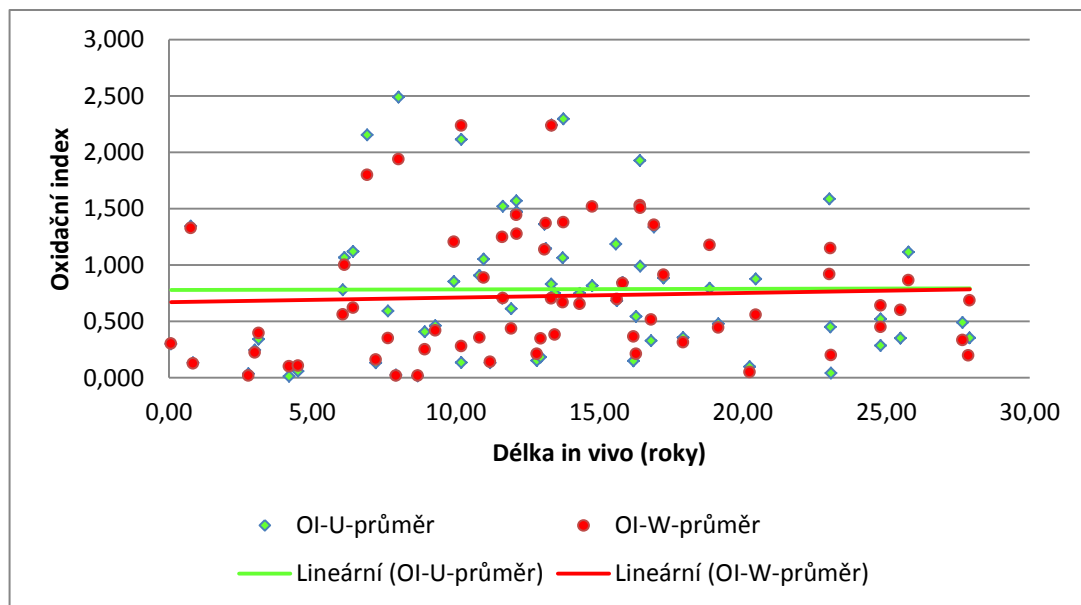


Obr. 9.24. Schéma měřených oblastí explantované UHMWPE komponenty kyčelní náhrady.

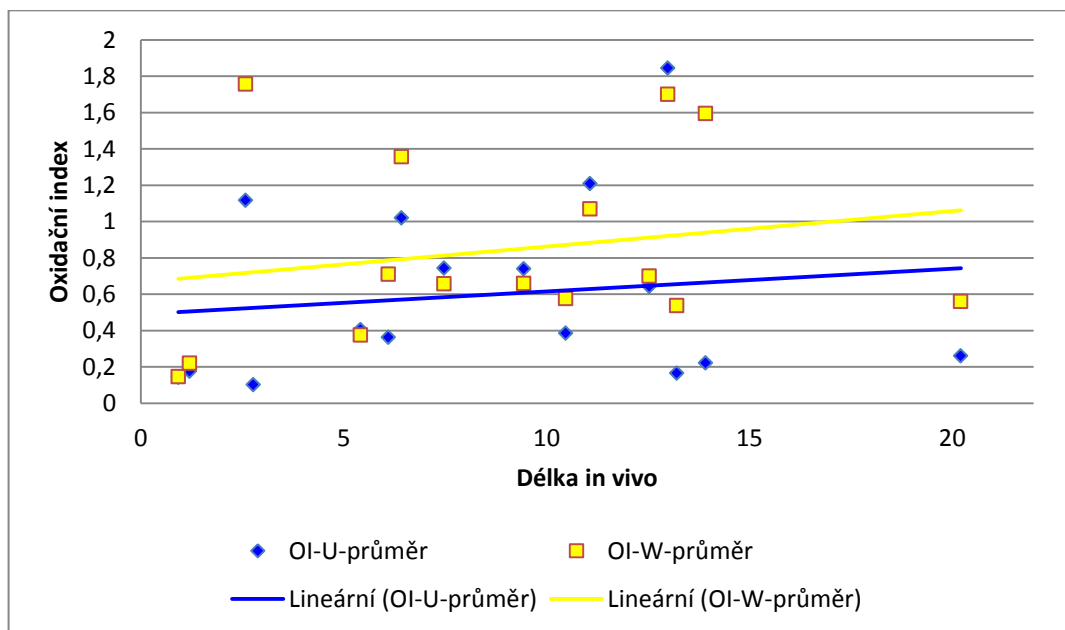
9.3.3 Výsledky

Kompletní číselná data celého souboru jsou přiložena na CD disku. Pro tvorbu grafických výstupů uvedených níže byly použity průměrné hodnoty jednotlivých měření pro danou komponentu.

Výsledky měření ukazují, že průměrné oxidační poškození je u náhrad kyčelního kloubu (graf 9.14) je větší v *unworn* oblasti na rozdíl od kolenního kloubu (graf 9.15), kdy je tomu naopak.

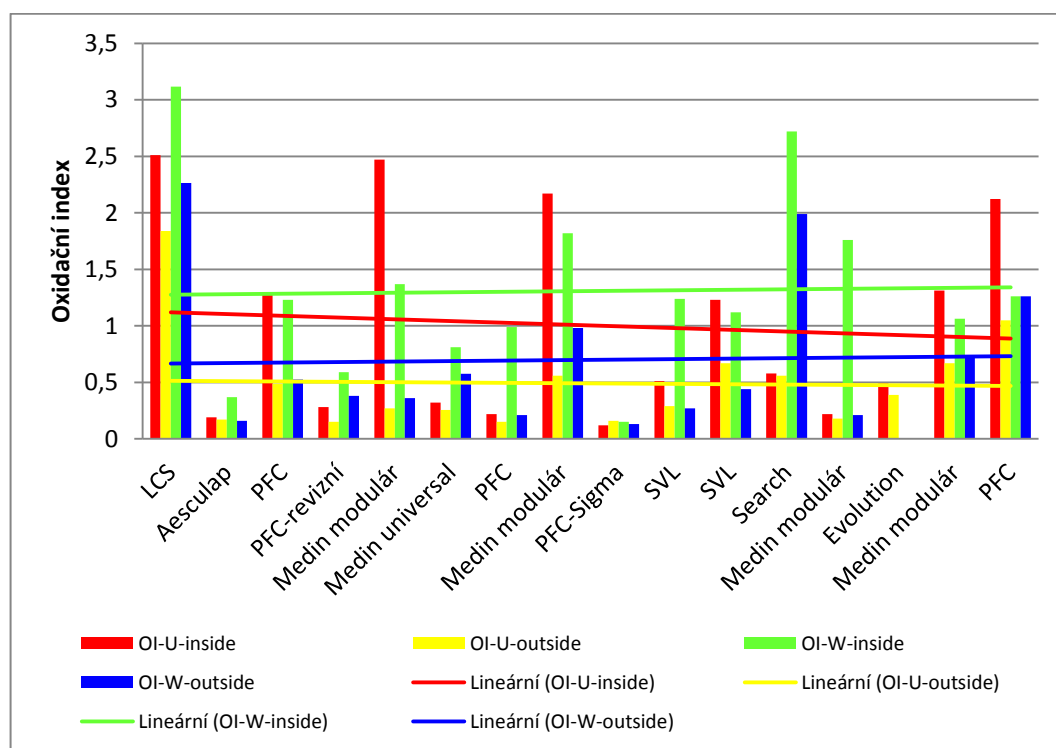


Graf 9.14. Srovnání oxidačního poškození *unworn* a *worn* oblasti jamek náhrad kyčelních kloubů v závislosti na délce životnosti. (OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevné úsečky – lineární regrese daných hodnot.

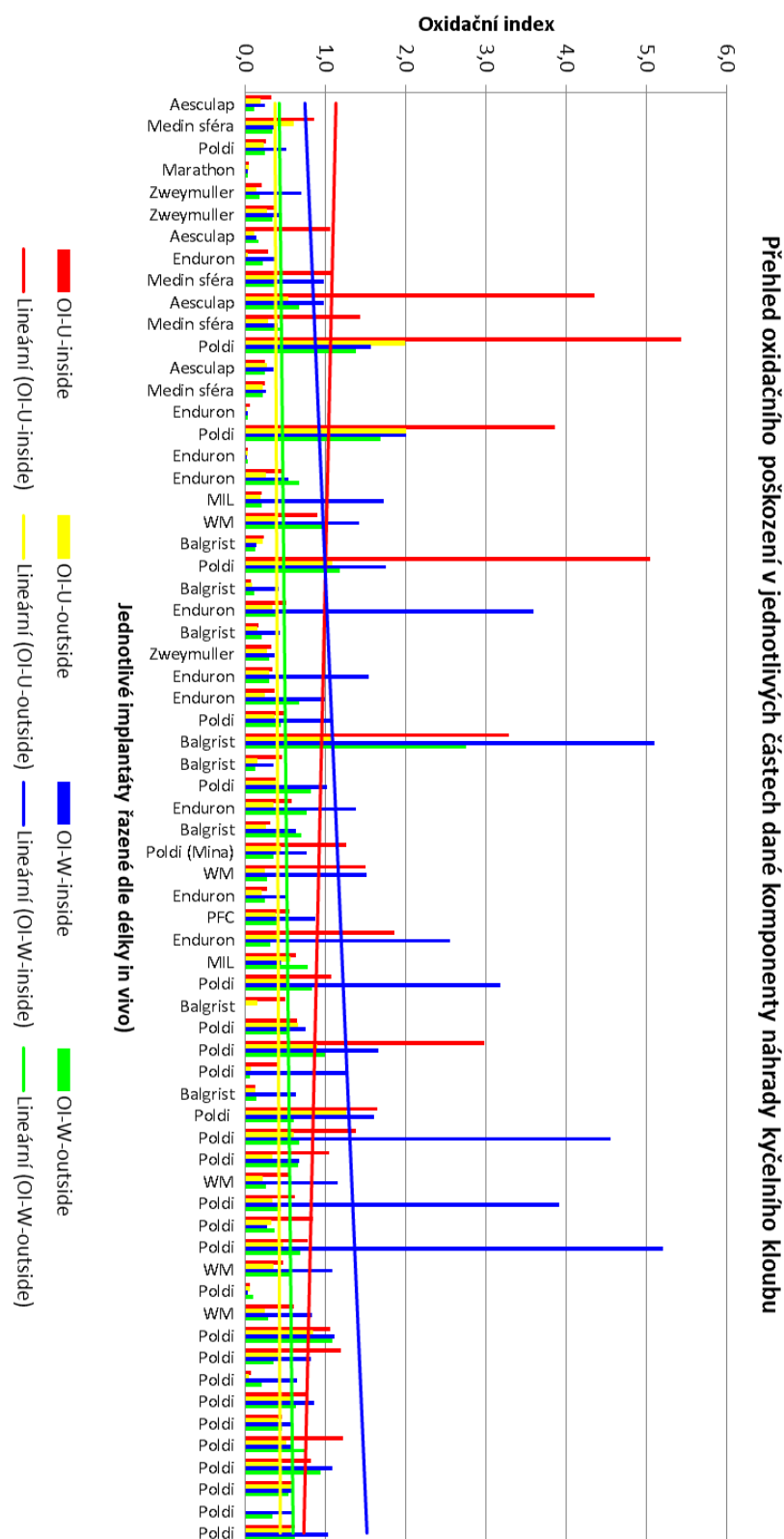


Graf 9.15. Srovnání oxidačního poškození *unworn* a *worn* oblasti tibiálního plátu náhrad kolenních kloubů. (OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti. Barevné úsečky – lineární regrese daných hodnot.

Výsledky testování povrchové oxidace vnitřního a vnějšího povrchu explantovaných implantátů jsou uvedeny pro náhrady kolenního v grafu 9.16 a pro náhrady kyčelního kloubu v grafu 9.17. Z grafického výstupu plyne, že oxidace je menší na vnějším povrchu implantátů bez ohledu na rozdíl kloubu. Oxidace na vnějším povrchu je větší ve *worn* oblasti než v oblasti *unworn*. Oxidační poškození na vnitřním (artikulačním) povrchu je větší ve *worn* oblasti u náhrad kolenního kloubu (graf 9.16). U náhrad kyčle se mění v průběhu času (graf 9.17).



Graf 9.16. Přehled povrchového oxidačního poškození v jednotlivých částech dané komponenty náhrady kolenního kloubu. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti, inside – na vnitřním (artikulačním povrchu), outside – na vnějším povrchu, barevné úsečky – lineární regrese daných hodnot.

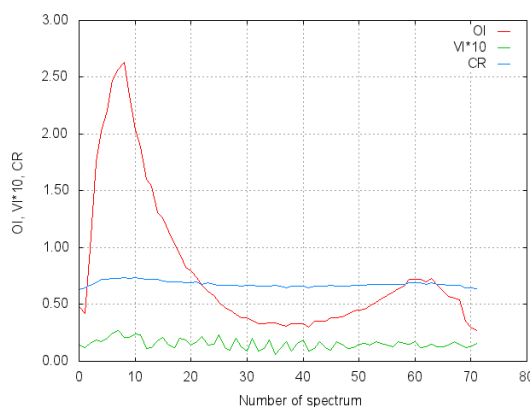


Graf 9.17. Přehled povrchového oxidačního poškození v jednotlivých částech dané komponenty náhrady kyčelního kloubu. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti, inside – na vnitřním (artikulačním povrchu), outside – na vnějším povrchu, barevné úsečky – lineární regrese daných hodnot. Detaily grafu lze prohlédnout na příloženém CD).

9.3.4 Diskuze

Výsledky uvedené výše jsou do jisté míry překvapivé. Je zajímavé, že u náhrad kyčle je OI větší v méně opotřebované oblasti, zatímco u kolen je tomu naopak. Oba klouby ale vykazují tendenci většího nárůstu OI ve více opotřebované oblasti v čase. U kyčlí to znamená, že křivky se přibližují a OI v méně a více opotřebované oblasti se vyrovnává. U kolenních náhrad je naopak patrná tendence zvyšování rozdílu mezi jednotlivými oblastmi v čase (křivky se oddalují). Rozdíl by mohl být způsoben různou biomechanikou kyčelního a kolenního kloubu. V literatuře neexistuje práce, která by se tímto tématem zabývala. Nicméně lze tvrdit, že vzhledem k přesnosti měření je vliv ostatních faktorů, které mohou ovlivňovat výsledek (BMI, aktivita pacienta, atd.) zanedbatelný.

Měření povrchové oxidace potvrdilo větší poškození na artikulačním povrchu u obou typů náhrad. Tento závěr se shoduje s dostupnými informacemi (Kurtz 2009). Na obr. 9.25 můžeme vidět typický průběh oxidace (hovoříme o typu „dvouhrbého velblouda“ na průřezu jamkou). Na vnějším povrchu je oxidace větší ve více opotřebované oblasti. Příčinou tohoto jevu by mohl být vyšší lokální tlak protilehlé komponenty do místa většího opotřebení.



Obr. 9.25. Typický průběh míry oxidace napříč komponentou typu „dvouhrbého velblouda“ u vzorku 2013/10/20. Na ose x množství spekter z IR (vlevo artikulační povrch, vpravo vnější povrch). Na ose y uvedeny hodnoty pro OI, VI x 10 a CR. OI – oxidační index – červeně, VI – transvinylenový index – zeleně, CR – index krystalinity – modře.

U povrchové oxidace náhrady kolenního kloubu se potvrzuje trend větší oxidace ve více opotřebované oblasti, který se shoduje (včetně rozbíhajícího se směru křivek) s měřením celkové průměrné oxidace (graf 9.15). Zatímco u náhrad kyčelního kloubu je zpočátku větší oxidace artikulačního povrchu v méně

opotřebované oblasti. Postupem času ale převládá vyšší míra oxidativní degradace ve více opotřebované oblasti. Trend je opět podobný jako u celkové oxidace (graf 9.14). Jak již bylo uvedeno výše, v literatuře doposud neexistuje záznam o studii zabývající se touto tematikou. My si vysvětlujeme nižší OI ve více opotřebované (worn) oblasti v ranných fázích životnosti jamky tím, že zoxidovaná část ve více opotřebované oblasti je částečně odbroušena hlavicí v rámci otěru. Hlubší vrstvy tak mohou vykazovat o něco menší oxidační poškození v době explantace. V pozdějších fázích životnosti je však oxidace již tak pokročilá, že tento vliv se již neuplatňuje. Pro tato tvrzení však zatím neexistuje experimentální důkaz.

9.3.5 Závěr

Cílem této části práce je otázka, zda existuje rozdíl míry oxidačního poškození v části více opotřebované (worn) a méně opotřebované (unworn) a zda-li existují rozdíly v míře oxidace napříč komponentou (od vnitřního po vnější okraj).

Experimentálním měřením jsme prokázali, že:

- a) u náhrad kolenního kloubu je oxidativní degradace větší ve více opotřebované (worn) oblasti a v čase se rozdíl mezi více (worn) a méně (unworn) opotřebovanou oblastí tibiálního plata zvětšuje.**
- b) u kyčelních náhrad je tomu naopak. Oxidativní degradace je vyšší v méně opotřebované oblasti. V průběhu času se ale rozdíl v oxidačním poškození mezi jednotlivými oblastmi (méně a více opotřebovanými) zmenšuje.**
- c) povrchové oxidační poškození UHMWPE je větší na artikulačním povrchu (než na povrchu vnějším).**
- d) povrchová oxidace na vnějším povrchu je výraznější ve více opotřebované (worn) oblasti bez ohledu na typ náhrady.**
- e) povrchová oxidace artikulačního povrchu (v rámci méně a více opotřebované oblasti) se liší v závislosti na typu kloubní náhrady.**

9.4 Hypotéza 4

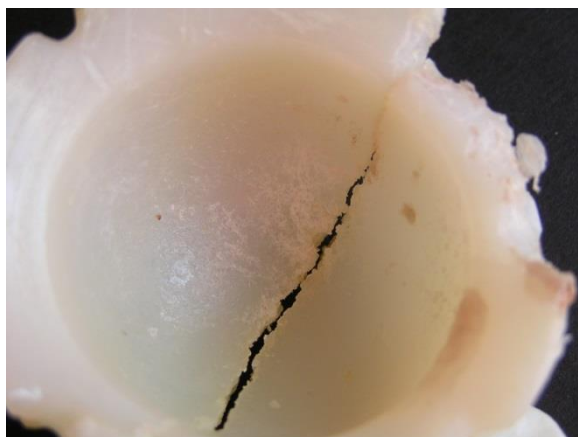
9.4.1 Úvod

Makroskopické rozdíly v opotřebení jednotlivých UHMWPE komponent kloubní náhrady jsou velké. Nejen v úbytku materiálu, ale i ve výskytu únavových trhlin. Některé z explantovaných komponent byly dokonce rozlomené. Podle dostupných informací (kap. 6., Fulín et al. 2014) vede oxidace ke změně nadmolekulární struktury, včetně zvýšení poměru krystalické fáze vůči fázi amorfní. Materiál by se tak měl stávat křehčím. Tuto teorii jsme se rozhodli ověřit srovnáním míry oxidace u komponent s a bez poruchy integrity. Cílem této části experimentu je ověřit, zda:

má míra oxidačního poškození vliv na změnu nadmolekulární struktury UHMWPE (změnu krystalinity)? Je míra oxidačního poškození rizikovým faktorem pro desintegraci komponenty?

9.4.2 Materiál a metodika

V rámci ověření této hypotézy jsme zvolili soubor jamek jediného výrobce pro eliminaci různých metod modifikace prováděných různým způsobem různými výrobci. V období od 11/2004 do 3/2013 bylo na naší klinice při revizních operacích kloubních náhrad explantováno 26 acetabulárních komponent kyčelního kloubu Beznoska/Poldi (tab. 9.3) u nichž známe dokonale historii – jamky nebyly modifikovány a byly sterilizovány pouze 2 různými druhy sterilizace. 10 komponent bylo mechanicky poškozeno (vykazovaly jasné známky prasknutí jamky), (obr. 9.26). UHMWPE komponenty byly implantovány v letech 1977 až 2002. Ve studovaném souboru náhrad bylo zastoupeno 22 žen a 4 muži. Průměrný věk pacientů v době primoimplantace byl 57,9 let a průměrná životnost komponent *in vivo* byla 18,63 let v rozmezí 6,9 až 27,9 let. Pro statistické vyhodnocení závislosti hodnot oxidačního indexu, resp. indexu krystalinity a doby implantátu byl použit Spearmanův korelační koeficient. Pro vyhodnocení mezi skupinami prasklých a neprasklých implantátů byl použit Wilcoxonův dvouvýběrový test. Pro posouzení statistické významnosti byla zvolena hladina 0.05.



Obr. 9.26. Explantovaná komponenta vykazující makroskopické známky poškození.

Použitá metodika měření IR se shoduje s metodikou uvedenou v kap. 9.2.2.

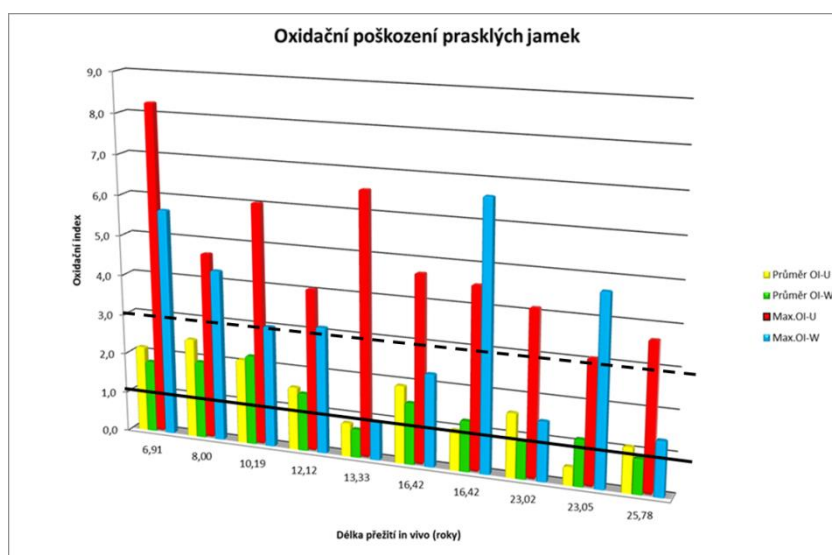
9.4.3 Výsledky

Přehled výsledků ukazuje tabulka 9.6. Jde o průměrné hodnoty vypočtené ze zdrojových dat jednotlivých měření (na příloženém CD disku).

Označení	Primoimplantace	Explantace	In vivo (roky)	Průměr OI-U	Průměr OI-W	Max.OI-U	Max.OI-W	Průměr VI-U	Průměr VI-W	Průměr CR-U	Průměr CR-W
L1/G/02	1.1.2002	27.11.2008	6,91	2,153	1,798	8,290	5,680	0,022	0,020	0,734	0,730
L1/C/00	18.11.1996	16.11.2004	8,00	2,489	1,938	4,700	4,290	0,018	0,020	0,710	0,713
L1/A/03	22.10.1996	29.12.2006	10,19	2,114	2,236	6,035	3,030	0,018	0,019	0,722	0,732
L1/G/04	1.1.1997	9.2.2009	12,12	1,569	1,445	4,075	3,150	0,017	0,015	0,701	0,707
2013/10/53	1.1.1999	12.12.2011	12,95	0,183	0,349	0,525	1,315	0,015	0,016	0,630	0,645
L1/F/02	1.1.1997	27.4.2010	13,33	0,832	0,703	6,575	0,945	0,014	0,014	0,668	0,681
2013/10/47	1.1.1993	1.10.2007	14,76	0,817	1,518	3,965	8,180	0,014	0,017	0,686	0,699
L1/B/01	2.12.1991	9.7.2007	15,61	0,683	0,698	1,150	1,150	0,008	0,014	0,670	0,641
2013/10/63	1.1.1995	21.10.2010	15,81	0,846	0,839	4,300	2,390	0,017	0,015	0,701	0,712
L1/A/02	1.1.1991	8.3.2007	16,19	0,151	0,366	0,640	1,560	0,009	0,011	0,599	0,605
L1/H/04	1.1.1993	29.5.2009	16,42	1,928	1,530	4,710	2,300	0,016	0,016	0,715	0,700
L1/G/00	21.9.1992	19.2.2009	16,42	0,991	1,256	4,560	6,630	0,016	0,017	0,694	0,717
2013/10/9	1.1.1989	20.10.2005	16,81	0,328	0,515	1,230	1,155	0,013	0,013	0,663	0,657
L1/D/00	22.1.1990	18.4.2007	17,25	0,885	0,914	2,865	4,340	0,009	0,010	0,674	0,672
2013/10/60	1.1.1993	30.11.2010	17,92	0,358	0,314	1,490	0,790	0,016	0,016	0,669	0,663
2013/10/24	1.1.1993	25.3.2013	20,24	0,099	0,052	0,435	0,105	-0,001	-0,001	0,605	0,606
2013/10/45	1.1.1985	3.1.2008	23,02	1,587	0,919	4,155	1,475	0,017	0,013	0,688	0,667
L1/K/02	1.1.1987	14.1.2010	23,05	0,450	1,150	3,115	4,685	0,013	0,017	0,682	0,719
2013/10/4	1.1.1983	23.1.2006	23,08	0,043	0,202	0,080	0,715	-0,003	0,001	0,638	0,639
L1/K/01	1.1.1986	14.10.2009	24,80	0,522	0,642	0,965	1,080	0,013	0,014	0,661	0,662
2013/10/5	1.1.1982	16.10.2006	24,81	0,286	0,452	0,515	0,675	0,016	0,017	0,682	0,684
L1/H/02	1.1.1984	26.6.2009	25,50	0,351	0,601	1,430	0,945	0,014	0,016	0,647	0,646
L1/J/01	1.1.1985	7.10.2010	25,78	1,115	0,866	3,685	1,355	0,011	0,014	0,710	0,677
L1/C/01	9.9.1977	2.5.2005	27,66	0,492	0,335	0,740	0,680	0,015	0,020	0,707	0,700
L1/C/04	1.1.1978	3.11.2005	27,86		0,197		0,800		0,011		0,682
L1/C/02	1.1.1977	22.11.2004	27,91	0,354	0,688	1,380	1,390	0,015	0,015	0,712	0,711

Tab. 9.6. Přehled všech vzorků s číselnými výsledky měření. Prasklé komponenty označeny žlutě. OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti, VI-U – transvinylenový index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, VI-W- transvinylenový index ve více opotřebované (*worn*) oblasti, CR-U – index krystalinity v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, CR-W – index krystalinity ve více opotřebované (*worn*) oblasti.

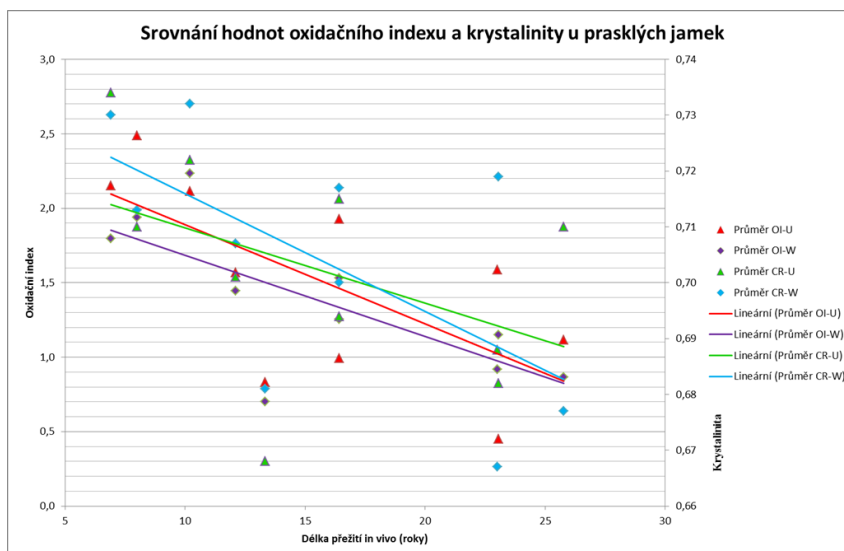
Prasklé (desintegrované) komponenty (obr. 9.26) vykazovaly vysoké hodnoty oxidativního poškození a to bez ohledu na jejich stáří (graf 9.18). Rozdíl mezi hodnotami pro prasklé jamky a hodnotami pro ostatní jamky je statisticky významný pro průměr i maximum oxidačního indexu pro více i méně opotřebovanou oblast. P-hodnota z testu závislosti průměru OI-U, průměru OI-W, maxima OI-U i maxima OI-W na tom, jestli je jamka prasklá, je menší než 0.001. Pokud jde o transvinylenový index (VI, množství C=C vazeb ve vzorku úměrné množství crosslink vazeb vzniklých po ozáření gama zářením), prokázali jsme závislost průměru VI v *unworn* oblasti na tom, jestli je jamka prasklá (p-hodnota 0.015). Rozdíl mezi prasklými jamkami a ostatními jamkami v průměrných hodnotách transvinylenového indexu ve více opotřebované oblasti se neukázal jako statisticky významný (p-hodnota 0.075).



Graf 9.18. Přehled hodnot oxidačního indexu prasklých UHMWPE komponent. (OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W – oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti; plná čára - OI = 1,0; přerušovaná čára - OI = 3,0).

Graf 9.19 srovnává hodnoty oxidačního indexu a indexu krystalinity u prasklých UHMWPE komponent. Měřením jsme prokázali, že závislost mezi průměrnou hodnotou oxidačního indexu v méně opotřebované oblasti a délkou přežití u prasklých jamek je statisticky významná (Spearmanův korelační koeficient - 0.7, p-hodnota 0.024), obdobně pro průměrnou hodnotou oxidačního indexu ve více opotřebované oblasti (Spearmanův korelační koeficient -0.72, p-hodnota 0.018). Závislosti průměrné hodnoty indexu krystalinity a délky přežití u prasklých jamek,

zřejmě též v souvislosti s nízkým počtem sledovaných případů, nejsou statisticky významné - pro index krystalinity v méně opotřebované oblasti je Spearmanův korelační koeficient -0.52 s p-hodnotou 0.125, pro více opotřebovanou oblast je Spearmanův korelační koeficient -0.55 s p-hodnotou 0.102.



Graf 9.19. Srovnání hodnot oxidačního indexu a indexu krystalinity u prasklých UHMWPE komponent (OI-U – oxidační index v méně opotřebované (*unworn*) oblasti, OI-W –oxidační index ve více opotřebované (*worn*) oblasti; CR-U - index krystalinity v méně opotřebované (*unworn*) oblasti , CR-W – index krystalinity ve více opotřebované (*worn*) oblasti; lineární regrese).

9.4.4 Diskuze

Všechny analyzované prasklé komponenty (10 případů) vykazovaly vysoké hodnoty oxidačního indexu (OI) a to bez ohledu na jejich celkové stáří, přičemž UHMWPE komponenty s nejvyššími OI vykazovaly nejnižší životnost (graf 9.18). Z grafu 9.19 je rovněž patrná korelace OI a CR, kdy s rostoucí hodnotou oxidačního indexu dochází k rozpadu chemických vazeb v molekulách polyethylenu a k nárůstu krystalinity v důsledku dodatečné krystalizace lamel UHMWPE (Kurtz 2009, Slouf et al. 2013).

Hodnoty OI větší než 1,0 jsou odbornou veřejností považovány za rizikový faktor desintegrace UHMWPE (Kurtz 2009). Hodnoty nad 3,0 se pak považují za téměř jistou známku desintegrace struktury UHMWPE (Kurtz 2009) i když validní klinická studie dokazující tento fakt schází. Tato tvrzení se shodují i s výsledky našeho souboru. U všech komponent v souboru s životností do 20 let dosáhl

maximální OI hodnoty přes 1,0 a u poloviny těchto komponent dosahoval hodnoty 1,0 i průměrný OI. U všech prasklých komponent (10 vzorků) dosahoval maximální OI hodnoty více jak 3,0. Průměrný OI byl naměřen 1,0 a vyšší u 9 z těchto 10 vzorků. U ostatních vzorků souboru (neprasklých) překročil maximální OI hodnotu 3,0 pouze ve třech případech a průměrný OI nepřekročil hodnotu 1,0 ani v jednom případě. Z těchto měření tedy plyne, že oxidační index není jen nějakým laboratorním naměřeným parametrem oxidačního poškození UHMWPE komponenty, ale má i zásadní klinické korelace odpovídající reálnému poškození (opotřebení) komponenty.

9.4.5 Závěr

Cílem tohoto měření bylo ověřit vliv míry oxidačního poškození na změnu nadmolekulární struktury UHMWPE (zvýšení krystalinity) a riziko desintegrace komponenty.

Tímto experimentem jsme dokázali, že:

- a) míra oxidačního poškození má vliv na nadmolekulární strukturu UHMWPE.**
- b) se zvýšenou mírou oxidace dochází ke štěpení řetězců UHMWPE, které vedou ke zvýšení krystalické fáze na úkor fáze amorfni. Tím dochází ke křehnutí polymeru a zvýšenému riziku desintegrace UHMWPE komponenty.**
- c) míra oxidačního indexu je měřítkem rizika prasknutí UHMWPE artikulační komponenty.**

10. Klinické výstupy pro praxi

Experimentálním měřením jsme jasně prokázali, že:

1) nejstarší (dnes již zakázaný) způsob sterilizace formaldehydem nemění vlastnosti panenského polyetyleny a neovlivňuje oxidační poškození. To vysvětluje dlouhodobé vynikající klinické výsledky náhrad sterilizovaných tímto způsobem.

2) novější sterilizace gama zářením vede k oxidativní degradaci a zhoršení mechanických vlastností, což je jednou z pravděpodobných příčin nižší životnosti kloubních náhrad sterilizovaných tímto způsobem.

3) nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem.

Porovnáním měření oxidačního poškození nového UHMWPE a explantovaných UHMWPE komponent jsme prokázali, že:

4) sterilizace gama zářením má negativní vliv na oxidační stabilitu materiálu a tudíž i životnost komponenty kloubní náhrady.

Nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem. Výše uvedené skutečnosti vedou k jednoznačnému doporučení:

V praxi jednoznačně doporučujeme používat UHMWPE sterilizovaný moderními metodami – konkrétně ethylenoxidem.

Experimentální studií na explantovaných komponentách náhrad kyčelního a kolenního kloubu jsme jednoznačně prokázali, že:

- 5) velikost oxidačního poškození má vliv na životnost kloubních náhrad a je jedním z klíčových parametrů charakterizující vlastnosti UHMWPE se spolehlivou predikcí životnosti kloubní náhrady**
- 6) s nárůstem míry oxidačního poškození roste i index krystalinity (poměru krystalické fáze vůči fázi amorfní), což vede ke zhoršení mechanických vlastností UHMWPE.**
- 7) měření oxidačního poškození je spolehlivou a poměrně rychlou metodou k exaktní analýze příčin selhání kloubní náhrady.**
- 8) vyšší míra oxidačního poškození u nových UHMWPE komponent je poměrně spolehlivým prediktorem brzkého selhání endoprotézy.**

Výše uvedené skutečnosti vedou k jednoznačnému doporučení:

Do praxe rozhodně nedoporučujeme používání UHMWPE komponent, které vykazují vyšší míru oxidativní degradace (čím vyšší počáteční hodnota oxidačního indexu, tím větší riziko selhání UHMWPE v důsledku oxidačního poškození) nebo měřitelnou koncentraci volných radikálů.

Experimentálním měřením jsme dále prokázali, že:

9) u náhrad kolenního kloubu je oxidativní degradace větší ve více opotřebované oblasti a v čase se rozdíl mezi více a méně opotřebovanou oblastí tibiálního plata zvětšuje.

10) u kyčelních náhrad je tomu naopak. Oxidativní degradace je vyšší v méně opotřebované oblasti. V průběhu času se ale rozdíl v oxidačním poškození mezi jednotlivými oblastmi (méně a více opotřebovanou) zmenšuje.

11) povrchové oxidační poškození UHMWPE je větší na artikulačním povrchu (než na povrchu vnějším).

12) povrchová oxidace na vnějším povrchu je výraznější ve více opotřebované oblasti bez ohledu na typ náhrady.

13) povrchová oxidace artikulačního povrchu (v rámci méně a více opotřebované oblasti) se liší v závislosti na typu kloubní náhrady.

Objasnění těchto skutečností nám v praxi pomůže lépe pochopit proces stárnutí a degradace UHMWPE in vivo.

V neposlední řadě jsme experimentálním měřením prokázali, že:

14) míra oxidačního poškození má vliv na nadmolekulární strukturu UHMWPE.

15) se zvýšenou mírou oxidace dochází ke štěpení řetězců UHMWPE, které vedou ke zvýšení krystalické fáze na úkor fáze amorfni. Tím dochází ke křehnutí polymeru a zvýšenému riziku desintegrace UHMWPE komponenty.

16) míra oxidačního indexu je měřítkem rizika prasknutí UHMWPE artikulační komponenty.

Na základě výše uvedených závěrů jsme dokázali, že:

obecně uznávané tvrzení, že míra oxidačního indexu větší než 1,0 je rizikovým faktorem brzkého opotřebení a degradace UHMWPE se sníženou životností in vivo. Hodnoty oxidačního indexu větší než 3,0 jsou rizikovým faktorem pro desintegraci (prasknutí) komponenty. Riziko masivního opotřebení UHMWPE při hodnotách oxidačního indexu větších než 3,0 je téměř jistotou.

11. Literatura

- Affatato SG, Bersaglia D, Emiliani I, Toni A. (2004) Sodium-azide versus ProClin 300: influence on the morphology of UHMWPE particles generated in laboratory tests. *Biomater.* 25(5): 835-842.
- Amstutz HC, Campbell P, McKellop H, Schmalzried TP, Gillespie WJ, Howie D, Jacobs J, Medley J, Merritt K. (1996) Metal on metal total hip replacement workshop consensus document. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (329): 297-303.
- AOANJRR (2008). Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. <http://www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/publications.jsp>.
- ASTM F 2183-02
- Bal BS, Khandkar A, Lakshminarayanan R, Clarke I, Hoffman AA, Rahaman MN. (2009) Fabrication and Testing of Silicon Nitride Bearings in Total Hip Arthroplasty Winner of the 2007 "HAP" PAUL Award. *J. Arthropl.* 24(1): 110-116.
- Baltá Calleja FJ, Fakirov S. (2000) Microhardness of polymers, Cambridge, Cambridge University Press.
- Beaule PE, Campbell PA, Hoke R, Dorey F. (2006) Notching of the femoral neck during resurfacing arthroplasty of the hip - A vascular study. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 88B(1): 35-39.
- Boardman DR, Middleton FR, Kavanagh TG. (2006) A benign psoas mass following metal-on-metal resurfacing of the hip. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 88B(3): 402-404.
- Bourne RB, Barrack R, Rorabeck CH, Salehi A, Good V. (2005) Arthroplasty options for the young patient. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (441): 159-167.
- Boutin P. (2014). Total arthroplasty of the hip by fritted alumina prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications. *Orthop. Traum. Surg. Res.* 100(1): 15-21.
- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. (2009) The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg. American Volume* 91A(1): 128-133.
- Brach Del Prever EM, Bistolfi A, Bracco P, Costa L. (2009) UHMWPE for arthroplasty: past or future? *Orthop. Traumatol.* 10: 1-8.

- Brach Del Prever EM, Crova M, Costa L, Dallera A, Caminot G, Gallinaro P. (1996) Unacceptable biodegradation of polyethylene in vivo. *Biomater.* 17: 873-878.
- Cales B. (2000) Zirconia as a sliding material - Histologic, laboratory, and clinical data. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (379): 94-112.
- Carpentieri I, Brunella V, Bracco P, Paganini MC, Del Prever EMB, Luda MP, Bonomi S, Costa L. (2011) Post-irradiation oxidation of different polyethylenes. *Pol. Degrad. Stabil.* 96(4): 624-629.
- Clarke IC, Good V, Williams P, Schroeder D, Anissian L, Stark A, Oonishi H, Schuldies J, Gustafson G. (2000) Ultra-low wear rates for rigid-on-rigid bearings in total hip replacements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med.* 214(H4): 331-347.
- Clayton RAE, Beggs I, Salter DM, Grant MH, Patton JT, Porter DE. (2008) Inflammatory pseudotumor associated with femoral nerve palsy following metal-on-metal resurfacing of the hip. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 90A(9): 1988-1993.
- Collier JP, Mayor MB, McNamara JL, Surprenant VA, Jensen RE. (1991) Analysis of the failure of 122 polyethylene inserts from uncemented tibial knee components. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (273): 232-242.
- Collier JP, Sperling DK, Currier JH, Sutula LC, Saum KA, Mayor MB. (1996) Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the knee. *J. Arthropl.* 11(4): 377-389.
- Collier JP, Sutula LC, Currier BH, Currier JH, Wooding RE, Williams IR, Farber KB, Mayor MB. (1996) Overview of polyethylene as a bearing material - Comparison of sterilization methods. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (333): 76-86.
- Costa L. (2005) Stabilization of UHMWPE with Vitamin E. UHMWPE for arthroplasty: degradation, stabilisation and crosslinking. Turin, Italie.
- Costa L, Bracco P, Del Prever EMB, Kurtz SM, Gallinaro P. (2006) Oxidation and oxidation potential in contemporary packaging for polyethylene total joint replacement components. *J. Biomed. Mater. Res. Part B-Applied Biomaterials* 78B(1): 20-26.
- Costa L, Bracco P. (2009). Mechanisms of Crosslinking, Oxidative degradation and Stabilization of UHMWPE. In *UHMWPE Biomaterials Handbook*. Kurtz SM, London, Elsevier: 309-324.

- Costa L, Luda MP, Trossarelli L, Del Prever EMB, Crova M, Gallinaro P. (1998) Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomater.* 19(7-9): 659-668.
- Crowther JD, Lachiewicz PF. (2002) Survival and polyethylene wear of porous-coated acetabular components in patients less than fifty years old - Results at nine to fourteen years. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 84A(5): 729-735.
- Davies AP, Willert HG, Campbell PA, Learmonth ID, Case CP. (2005) An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 87A(1): 18-27.
- Donell ST, Darrah C, Nolan JF, Wimhurst J, Toms A, Barker THW, Case CP, Tucker JK, Norwich G. (2010) Early failure of the Ultima metal-on-metal total hip replacement in the presence of normal plain radiographs. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 92B(11): 1501-1508.
- Dorlot JM, Christel P, Meunier A. (1989) Wear analysis of retrieved alumina heads and sockets of hip prostheses. *Journal of Biomedical Materials Research-Applied Biomater.* 23(A3): 299-310.
- Dowson D. (2008) Hip replacement: tribological principles, materials and engineering. In *Joint replacement technology*. Rewell PA, Cambridge, Woodhead Publishing: 431-461.
- Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA. (2002) A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. *J. Arthropl.* 17(5): 649-661.
- Edidin AA. (2009) Development and application of the small punch test to UHMWPE. In *UHMWPE Biomaterials Handbook*. Kurtz SM. London, Elsevier - Academic Press: 485-487.
- Eichhorn S, Steinhäuser E, Gollwitzer H, Pandorf T, Zipperle M, Von Eisenhart-Rothe R, Burgkart R. (2014) Ceramic Macrostructured Acetabular Liner Integrating directly into Bone: Implant Design, Manufacturing, and In vitro Investigations. *J. Med. Biol. Eng.* 34(1): 76-81.
- Elsner JJ, Mezape Y, Hakshur K, Shemesh M, Linder-Ganz E, Shterling A, Eliaz N. (2010) Wear rate evaluation of a novel polycarbonate-urethane cushion form bearing for artificial hip joints. *Acta Biomat.* 6(12): 4698-4707.
- Endo M, Tipper JL, Barton DC, Stone MH, Ingham E, Fisher J. (2002) Comparison of wear, wear debris and functional biological activity of moderately crosslinked

- and non-crosslinked polyethylenes in hip prostheses. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med. 216(H2): 111-122.
- Evangelista GT, Fulkerson E, Kummer E, Di Cesare PE. (2007) Surface damage to an Oxinium femoral head prosthesis after dislocation. J. Bone Joint Surg. British Volume 89B(4): 535-537.
- Ezzet KA, Hermida JC, Colwell CW, D'Lima DD. (2004) Oxidized zirconium femoral components reduce polyethylene wear in a knee wear simulator. Clin. Orthop. Rel. Res. (428): 120-124.
- Fabi D, Levine B, Paprosky W, Della Valle C, Sporer S, Klein G, Levine H, Hartzband M. (2012) Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty: Causes and High Incidence of Early Failure. Orthop. 35(7): E1009-E1016.
- Fukuoka Y, Hoshino A, Ishida A. (1999) A simple radiographic measurement method for polyethylene wear in total knee arthroplasty. IEEE Trans. Rehabil. Eng. 7: 228-233.
- Fulin P, Bartak V, Pokorný D, Jahoda D, Tomaides J, Sosna A. (2011). Long-Term Results of the SVL Total Knee Arthroplasty. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 78(6): 524-527.
- Fulin P, Pokorný D, Slouf M, Lapcikova M, Pavlova E, Zolotarevova E. (2011) MORF Method for Assessment of the Size and Shape of UHMWPE Wear Microparticles and Nanoparticles in Periprosthetic Tissues. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 78(2): 131-137.
- Fulin P, Pokorný D, Slouf M, Nevoralova M, Vackova T, Dybal J, Pilar J. (2014) Quantification of structural changes of UHMWPE components in total joint replacements. BMC Musculoskel. Dis. 15: 109. DOI: 10.1186/1471-2474-15-109
- Fulin P, Pokorný D, Slouf M, Vackova T, Dybal J, Sosna A. (2014) Effect of Sterilisation with Formaldehyde, Gamma Irradiation and Ethylene Oxide on the Properties of Polyethylene Joint Replacement Components. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 81(1): 33-39.
- Gallo J, Goodman SB, Konttinen YT, Raska M. (2013) Particle disease: Biologic mechanisms of periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. Inn. Immun. 19(2): 213-224.
- Gallo J, Havranek V, Zapletalova J. (2010) Risk factors for accelerated polyethylene wear and osteolysis in ABG I total hip arthroplasty. Int. Orthop. 34: 19-26.

- Gallo J, Slouf M, Goodman SB. (2010) The relationship of polyethylene wear to particle size, distribution, and number: A possible factor explaining the risk of osteolysis after hip arthroplasty. *J. Biomed. Mat. Res. Part B-Applied Biomaterials* 94B(1): 171-177.
- Gallo J, Vaculova J, Goodman SB, Kontinen YT, Thyssen JP. (2014) Contributions of human tissue analysis to understanding the mechanisms of loosening and osteolysis in total hip replacement. *Acta Biomater.* 10(6): 2354-2366.
- Geller JA, Malchau H, Bragdon C et al. (2006) Large diameter femoral heads on highly cross-linked polyethylene- Minimum 3-year results. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 447: 53-59.
- Glyn-Jones S. (2010). Crosslinked Polyethylene. *Zimmer Hip Symposium: Advances in Hip Arthroplasty*, London.
- Goldman M, Lee M, Gronsby R, Pruitt L. (1997) Oxidation of ultrahigh molecular weight polyethylene characterized by Fourier Transform Infrared Spectrometry. *J. Biom. Mat. Res.* 37(1): 43-50.
- Goldman M, Pruitt L. (1998) Comparison of the effects of gamma radiation and low temperature hydrogen peroxide gas plasma sterilization on the molecular structure, fatigue resistance, and wear behavior of UHMWPE. *J. Biomed. Mat. Res.* 40(3): 378-384.
- Goodman SB. (2013). What Are the Current Gaps in the Literature for HXLPE in Hips and Knees? *UHMWPE 6th International Meeting*. Turin, Italy.
- Goodman SB, Huie P, Song Y, Schurman D, Maloney W, Woolson S, Sibley R. (1998). Cellular profile and cytokine production at prosthetic interfaces - Study of tissues retrieved from revised hip and knee replacements. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 80B(3): 531-539.
- Green TR, Fisher J, Stone M, Wroblewski BM, Ingham E. (1998) Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomater.* 19(24): 2297-2302.
- Grobbelaar CJ, Duplessis TA, Marais F. (1978) Radiation improvement of polyethylene prostheses – preliminary study. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 60(3): 370-374.
- Hopper RH, Young AM, Orishimo KF, Engh CA. (2003) Effect of terminal sterilization with gas plasma or gamma radiation on wear of polyethylene liners. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 85A(3): 464-468.

- Horak Z, Pokorný D, Fulín P, Slouf M, Jahoda D, Sosna A. (2010) Polyetheretherketone (PEEK). Part I: Prospects for Use in Orthopaedics and Traumatology. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 77(6): 463-469.
- Charnley J. (1961) Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet*: 1129-1132.
- Charnley J. (1979) Low Friction Principle. Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. J. Charnley. Berlin. Springer-Verlag.
- Chiesa R, Tanzi MC, Alfonsi S, Paracchini L, Moscatelli M, Cigada A. (2000) Enhanced wear performance of highly crosslinked UHMWPE for artificial joints. *J. Biomed. Mat. Res.* 50(3): 381-387.
- Ingham E, Fisher J. (2005) The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomater.* 26(11): 1271-1286.
- Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, Campbell P, Schmalzried TP, Black J, Amstutz HC. (1996) Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (329): 256-263.
- Jones VC, Williams IR, Auger DD, Walsh W, Barton DC, Stone MH, Fisher J. (2001) Quantification of third body damage to the tibial counterface in mobile bearing knees. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-J. Eng. Med.* 215(H2): 171-179.
- Kaddick C, Pffaf HG. (2002) Results of hip simulator testing with various wear couples. In *Bioceramics in Joint Replacement: Proceedings*. Garino P, Willmann G. New York, Thieme.
- Kesteris U. (2010) Advances in Hip Arthroplasty. Zimmer Hip symposium. London. United Kingdom.
- Kim YH. (2005) Comparison of polyethylene wear associated with cobalt-chromium and zirconia heads after total hip replacement - A prospective, randomized study. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 87A(8): 1769-1776.
- Kim YH, Choi Y, Kim JS. (2010) Rates of osteolysis in well-functioning alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearing cementless THA in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. 11th EFORT Congress. Madrid. Spain.
- Kircher J, Bader R, Schroeder B, Mittelmeier W. (2009) Extremely high fracture rate of a modular acetabular component with a sandwich polyethylene ceramic insertion for THA: a preliminary report. *Arch. Orthop. Traum. Surg.* 129(9): 1145-1150.

- Knahr K. (2010) Using Ceramic on Polyethylene. Zimmer Hip Symposium: Advances in Hip Arthroplasty, London.
- Kruliš Z. (2001) Polyetheretherketon. In Termoplasty v praxi. Sova KJ. Praha, Dashofer Verlag. 4: 1.
- Kurtz SM. (2009) UHMWPE Biomaterials Handbook London, Elsevier, Academic Press.
- Kurtz SM. (2009) Vitamin-E-Blended UHMWPE Biomaterials. In UHMWPE Biomaterials Handbook. Kurtz SM. London, Elsevier - Academic Press: 237-246.
- Kurtz₂ SM. (2009) The Clinical Performance of UHMWPE in HIP Replacements. In UHMWPE Biomaterials Handbook. Kurtz SM. London, Elsevier - Academic Press: 43-54.
- Kurtz SM, Ochoa JA, Hovey CB, White CV. (1999) Simulation of initial frontside and backside wear rates in a modular acetabular component with multiple screw holes. J. Biomech. 32(9): 967-976.
- Landor I, Vavřík P, Gallo J, Sosna A et al. (2012) Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu. Praha, Maxdorf.
- Landy MM, Walker PS. (1988) Wear of Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Components of 90 Retrieved Knee Prostheses. J. Arthropl. 3-Suppl: 73-85.
- Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Hallab NJ, Nattu S, Nargol AVF. (2010) Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement a consequence of excess wear. J. Bone Joint Surg. British Volume 92B(1): 38-46.
- Lapcikova M, Slouf M, Dybal J, Zolotarevova E, Entlicher G, Pokorný D, Gallo J, Sosna A. (2009) Nanometer size wear debris generated from ultra high molecular weight polyethylene in vivo. Wear 266(1-2): 349-355.
- Liao YS, McKellop H, Lu Z, Campbell P, Benya P. (2003) The effect of frictional heating and forced cooling on the serum lubricant and wear of UHMW polyethylene cups against cobalt-chromium and zirconia balls. Biomater. 24(18): 3047-3059.
- Maloney WJ, Smith RL, Schmalzried TP, Chiba J, Huene D, Rubash H. (1995) Isolation and characterization of wear particles generated in patients who have had failure of a hip-arthroplasty without cement. J. Bone Joint Surg. American Volume 77(9): 1301-1310.

- Matthews JB, Besong AA, Green TR, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J, Ingham E. (2000) Evaluation of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes to challenge with In vitro generated clinically relevant UHMWPE particles of known size and dose. *J. Biomed. Mater. Res.* 52(2): 296-307.
- May R. (1988) Polyetheretherketones. In *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*.
- Mark HF, Bikales NM., Overberger CG, Menges G, Kroschwitz JJ. New York, John Wiley and Sons: 313-320.
- Mayes PA. (2001) Biologická oxidace. In *Harperova Biochemie*. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Praha, H&H (3.vydání): 118-124. ISBN 80-7319-003-6
- McKellop HA, Shen FW, Lu B, Campbell P, Salovey R. (2000) Effect of sterilization method and other modifications on the wear resistance of acetabular cups made of ultra-high molecular weight polyethylene - A hip-simulator study. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 82A(12): 1708-1725.
- McKellop HA, Campbell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC, Sarmiento A. (1995) The origin of submicron polyethylenewear debris in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (311): 3-20.
- McKellop HA, Shen FW, Campbell P, Ota T. (1999) Effect of molecular weight, calcium stearate, and sterilization methods on the wear of ultra high molecular weight polyethylene acetabular cups in a hip joint simulator. *J. Orthop. Res.* 17(3): 329-339.
- Medel FJ, Rimnac CM, Kurtz SM. (2009) On the assessment of oxidative and microstructural changes after in vivo degradation of historical UHMWPE knee components by means of vibrational spectroscopies and nanoindentation. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 9: 530-538.
- Mendehall S. (2008) Hospital resources and implant cost management-a 2007 update. *Orthop Network News* 19((3)): 13-19.
- Merkert P, Kuntz M. (2006). Future applications in ceramics.
- Minakawa H, Ingham E, Tipper JL, Stone MH, Wroblewski BM, Fischer J. (1997) Why do ceramic femoral heads produce power polyethylene wear in artificial joints? *Proc. Jpn. Soc. Mech. Eng.* 205: 331-334.
- Minakawa H, Stone MH, Wroblewski BM, Lancaster JG, Ingham E, Fisher J. (1998)

- Quantification of third-body damage and its effect on UHMWPE wear with different types of femoral head. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 80B(5): 894-899.
- Minkova L, Peneva Y, Tashev E, Filippi S, Pracella M, Magagnini P. (2009) Thermal properties and microhardness of HDPE/clay nanocomposites compatibilized by different functionalized polyethylenes. *Polym. Test.* 28: 528-533.
- Morscher EW, Aebi U, Hefti A. (1998) Severe osteolysis after third-body wear due to hydroxyapatite particles from acetabular cup coating - Reply. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 80B(4): 745-745.
- Mrňák L. (1978) *Mechanika: Pružnost a pevnost*, Praha, Vydatelství Praha.
- Muratoglu OK, Kurtz SM. (2002). Alternative bearing surfaces in hip replacement. In *Hip replacement: current trends and controversies*. Sinha R. New York, Marcel Dekker: 1-46.
- Nassutt R, Wimmer MA, Schneider E, Morlock MM. (2003) The influence of resting periods on friction in the artificial hip. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (407): 127-138.
- Nevelos AB, Evans PA, Harrison P, Rainfoth M. (1993) Examination of alumina ceramic components from total hip arthroplasties. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med.* 203(3): 155-162.
- Nevelos JE, Ingham E, Doyle C, Fisher J, Nevelos AB. (1999) Analysis of retrieved alumina ceramic components from Mittelmeier total hip prostheses. *Biomater.* 20(19): 1833-1840.
- NRKN (2010). *Národní registr kloubních náhrad*. Praha, Ministerstvo zdravotnictví České Republiky.
- Ollivere B, Darrah C, Barker T, Nolan J, Porteous MJ. (2009) Early clinical failure of the Birmingham metal-on-metal hip resurfacing is associated with metallosis and soft-tissue necrosis. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 91B(8): 1025-1030.
- Oonishi H. (1995) Long term clinical results of THR. Clinical results of THR of an alumina head with a cross-linked UHMWPE cup. *Orthop. Surg. Traumatol.* 38: 1255-1264.
- Oonishi H, Kadoya Y, Masuda S. (2001) Gamma-irradiated cross-linked polyethylene in total hip replacements - Analysis of retrieved sockets after long-term implantation. *J. Biomed. Mat. Res.* 58(2): 167-171.

- Oonishi H, Clarke IC, Good V, Amino H, Ueno M, Masuda S. (2003) Needs of Bioceramics to Longevity of Total Joint Arthroplasty. In Bioceramics 15. Ben-Nissam B, Sher D, Walsch W. Trans Tech Publications: 735-754.
- Oral E. (2009) Highly Crosslinked UHMWPE Doped with Vitamin E. In UHMWPE Biomaterials Handbook. Kurtz SM. London, Elsevier - Academic Press: 221-233.
- Poggie RA, Turgeon TR, Coutts RD. (2007) Failure analysis of a ceramic bearing acetabular component. J. Bone Joint Surg. American Volume 89A(2): 367-375.
- Pokorný D, Fulín P, Slouf M, Jahoda D, Landor I, Sosna A. (2010) Polyetheretherketone (PEEK). Part II: Application in Clinical Practice. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 77(6): 470-478.
- Pokorný D, Slouf M, Dybal J, Zolotarevova E, Vesely F, Jahoda D, Vavrik P, Landor I, Entlicher G, Sosna A. (2009) New Method for Quantification of UHMWPE Wear Particles around Joint Replacements. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 76(5): 374-381.
- Pokorný D, Slouf M, Fulín P. (2012) Current Knowledge on the Effect of Technology and Sterilization on the Structure, Properties and Longevity of UHMWPE in Total Joint Replacement. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 79(3): 213-221.
- Pokorný D, Slouf M, Vesely F, Fulín P, Jahoda D, Sosna A. (2010) Distribution of UHMWPE Wear Particles in Periprosthetic Tissues of Total Hip Replacements. Acta Chir. Orthop. Traum. Cech. 77(2): 87-92.
- Pokorný D, Šlouf M, Fulín P, Daniel M, Sosna A. (2012). Otěr artikulačních komponent a jeho vliv na aseptické uvolnění aloplastiky. In Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu. Landor I et al. Praha, Maxdorf.
- Polineni VK, Wang AG, Essner A, Lin R, Chopra A, Stark C, Dumbleton JH. (1998) Characterization of carbon fiber-reinforced PEEK composite for use as a bearing material in total hip replacements. In Alternative Bearing Surfaces in Total Joint Replacement. Jacobs JJ, Craig TL. 1346: 266-273.
- Pospischill M, Knahr K. (2005) Cementless total hip arthroplasty using a threaded cup and a rectangular tapered stem - Follow-up for ten to 17 years. J. Bone Joint Surg. British Volume 87B(9): 1210-1215.
- Premnath V, Harris WH, Jasty M, Merrill EW. (1996) Gamma sterilization of UHMWPE articular implants: An analysis of the oxidation problem. Biomater. 17(18): 1741-1753.

- Reeves EA, Barton DC, FitzPatrick DP, Fisher J. (2000) Comparison of gas plasma and gamma irradiation in air sterilization on the delamination wear of the ultra-high molecular weight polyethylene used in knee replacements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med.* 214(H3): 249-255.
- Ries MD, Bellare A, Livingston BJ, Cohen RE, Spector M. (1996) Early delamination of a Hylamer-M tibial insert. *J. Arthropl.* 11(8): 974-976.
- Ries MD, Weaver K, Rose RM, Gunther J, Sauer W, Beals N. (1996) Fatigue strength of polyethylene after sterilization by gamma irradiation or ethylene oxide. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (333): 87-95.
- Roth A, Sander K, Layher F, Babisch J, Venbrocks R. (2010) In Vivo Measurement of Polyethylene Wear in Cementless Total Hip Arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 77(1): 13-17.
- Semlitsch M, Willert HG. (1997) Clinical wear behaviour of ultra-high molecular weight polyethylene cups paired with metal and ceramic ball heads in comparison to metal-on-metal pairings of hip joint replacements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med.* 211(1): 73-88.
- Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. (1994) Macrophage/particle interactions – effect of size, composition and surface area. *J. Biomed. Mat. Res.* 28(1): 81-90.
- Shanbhag AS, Jacobs JJ, Glant TT, Gilbert JL, Black J, Galante JO. (1994) Composition and morphology of wear debris in failed uncemented total hip replacement. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 76B(1): 60-67.
- Shimmin A, Back D. (2005) Femoral neck fractures following Birmingham hip resurfacing – Author's reply. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 87B(10): 1445-1445.
- Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. (1992) Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty– polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 74A(6): 849-863.
- Schmalzried TP, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. (1994) Polyethylene wear debris and tissue reactions in knee as compared to hip replacement prostheses. *J. Appl. Biomater.* 5(3): 185-190.
- Scholes SC, Inman IA, Unsworth A, Jones E. (2008) Tribological assessment of a flexible carbon-fibre-reinforced poly(ether-ether-ketone) acetabular cup

- articulating against an alumina femoral head. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H- J. Eng. Med.* 222(H3): 273-283.
- Sinha R. (2002) *Hip replacement: current trends and controversies*. New York: Marcel Dekker: 1-46.
- Skinner HB. (1988) Composite technology for total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (235): 224-236.
- Skwara A, Stracke S, Tibescu CO, Fuchs-Winkelmann S. (2008) Poor midterm results of total hip arthroplasty with use of Hylamer liner. *Acta Orthop. Belg.* 74: 337-342.
- Slouf M, Eklova S, Kumstatova J, Berger S, Synkova H, Sosna A, Pokorny D, Spundova M, Entlicher G. (2007) Isolation, characterization and quantification of polyethylene wear debris from periprosthetic tissues around total joint replacements. *Wear* 262(9-10): 1171-1181.
- Slouf M, Fencel J, Pokorny D, Fulin P. (2012) Nové typy a generace UHMWPE pro kloubní náhrady. *Ortopedie.* 6: 33-38.
- Slouf M, Kotek J, Baldrian J, Kovarova J, Fencel J, Bouda T, Janigova I. (2013) Comparison of one-step and sequentially irradiated ultra-high molecular weight polyethylene for total joint replacements. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: - Appl. Biomater.* 101B: 414-422.
- Slouf M, Mikesova J, Fencel J, Stara H, Baldrian J, Horak Z. (2009) Impact of Dose-Rate on Rheology, Structure and Wear of Irradiated UHMWPE. *J. Macromol. Sc. Part B-Physics* 48(3): 587-603.
- Slouf M, Pokorny D, Entlicher G, Dybal J, Synkova H, Lapcikova M, Fejfarkova Z, Spundova M, Vesely F, Sosna A. (2008) Quantification of UHMWPE wear in periprosthetic tissues of hip arthroplasty: Description of a new method based on IR and comparison with radiographic appearance. *Wear* 265(5-6): 674-684.
- Slouf M, Sloufova I, Horak Z, Stepanek P, Entlicher G, Krejcik M, Radonsky T, Pokorny D, Sosna A. (2004) New fast method for determination of number of UHMWPE wear particles. *J. Mater. Sc.- Mater. Med.* 15(12): 1267-1278.
- Slouf M, Synkova H, Baldrian J, Marek A, Kovarova J, Schmidt P, Dorschner H, Stephan M, Gohs U. (2008) Structural changes of UHMWPE after e-beam irradiation and thermal treatment. *J. Biomed. Mater. Res. Part B-Applied Biomaterials* 85B(1): 240-251.

- Slouf M, Vackova T, Nevoralova M, Pokorny D. (2015) Micromechanical properties of one-step and sequentially crosslinked UHMWPEs for total joint replacements. *Polym. Test.* 41: 191-197.
- Smižanský M. (2010) Osteolýza kolem TEP kolenního kloubu. Disertační práce. Univerzita Palackého v Olomouci.
- Sosna A, Radonský T, Pokorný D, Veigl D, Horák Z, Jahoda D. (2003) Polyetylénová choroba. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 70(1): 6-16.
- Stilling M, Nielsen KA, Soballe K, Rahbek O. (2009) Clinical Comparison of Polyethylene Wear with Zirconia or Cobalt-Chromium Femoral Heads. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 467(10): 2644-2650.
- Sugano N, Nishii T, Nakata K, Masuhara K, Takaoka K. (1995) Polyethylene sockets and alumina ceramic heads in cemented total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 77B(6): 985-985.
- Sutula LC, Collier JP, Saum KA, Currier BH, Currier JH, Sanford WM, Mayor MB, Wooding RE, Sperling DK, Williams IR, Kasprzak DJ, Surprenant VA. (1995) Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the hip. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (319): 28-40.
- Thomas GER, Simpson DJ, Taylor A, McLardy-Smith P, Gill HS, Glyn-Jones S et al. (2010) The 7 year in vivo wear of highly-cross-linked polyethylene. A double blind randomised controlled trial. 11th EFORT Congress, Madrid, Spain.
- Tipper JL, Firkins PJ, Besong AA, Barbour PSM, Nevelos J, Stone MH, Ingham E, Fisher J. (2001) Characterisation of wear debris from UHMWPE on zirconia ceramic, metal-on-metal and alumina ceramic-on-ceramic hip prostheses generated in a physiological anatomical hip joint simulator. *Wear* 250: 120-128.
- Toni A. (2010). The Place Ceramic on Ceramic. Zimmer Hip Symposium: Advances in Hip Arthroplasty, London.
- Vaughan AS, Stevens GC. (2001) Irradiation and the glass transition in PEEK. *Polymer* 42: 8891- 8895.
- Wang A, Essner A, Polineni VK, Stark C, Dumbleton JH. (1998) Lubrication and wear of ultra-high molecular weight polyethylene in total joint replacements. *Tribol. Int.* 31(1-3): 17-33.
- Wang A, Lin R, Stark C, Dumbleton JH. (1999) Suitability and limitations of carbon fiber reinforced PEEK composites as bearing surfaces for total joint replacements. *Wear* 225: 724-727.

- Waugh W. (1990). The plan fulfilled 1959-1969. In *The man and the hip*. Charnley J. London, Springer-Verlag.
- Weissinger M, Helmreich C, Poll G. (2010) Results Covering 20 Years Use of the Cement-free Zweymuller Alloclassic Total Endoprosthesis of the Hip Joint. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 77(3): 186-193.
- White SE, Paxson RD, Tanner MG, Whiteside LA. (1996) Effects of sterilization on wear in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.* 331: 164-171.
- Williams IR, Mayor MB, Collier JP. (1998) The impact of sterilization method on wear in knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (356): 170-180.
- Williams S, Schepers A, Isaac G, Hardaker C, Ingham E, Van der Jagt D, Breckon A, Fisher J. (2007) The 2007 Otto Aufranc Award - Ceramic-on-metal hip arthroplasties - A comparative in vitro and in vivo study. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (465): 23-32.
- Willmann G. (2000) Ceramic femoral heads for total hip arthroplasty. *Adv. Eng. Mater.* 2(3): 114-122.
- Willmann G, Schikora N, Pitto RP. (2003) Retrieval of ceramic wear couples in total hip arthroplasty. In *Bioceramics 15*. BenNissan B, Sher D, Walsh W. 240-2: 813-815.
- Wright TM, Astion DJ, Bansal M, Rimnac CM, Green T, Insall JN, Robinson RP. (1988) Failure of carbon fiber-reinforced polyethylene total knee replacement components – A report of 2 cases. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 70A(6): 926-932.
- Wright TM, Goodman SB. (2001) Implant wear, American Academy of Orthopaedic Surgeons: 176-185.
- Wright TM, Rimnac CM, Faris PM, Bansal M. (1988) Analysis of surface damage in retrieved carbon fiber – reinforced and plain polyethylene tibial components from posterior stabilized total knee replacements. *J. Bone Joint Surg. American Volume* 70A(9): 1312-1319.
- Wroblewski BM, Siney PD, Dowson D, Collins SN. (1996) Prospective clinical and joint simulator studies of a new total hip arthroplasty using alumina ceramic heads and cross-linked polyethylene cups. *J. Bone Joint Surg. British Volume* 78B(2): 280-285.
- Zolotarevova E, Entlicher G, Pavlova E, Slouf M, Pokorny D, Vesely F, Gallo J, Sosna A. (2010) Distribution of polyethylene wear particles and bone fragments

in periprosthetic tissue around total hip joint replacements. *Acta Biomater.* 6(9): 3595-3600.

Zolotarevova E, Fejfarkova Z, Entlicher G, Lapcikova M, Slouf M, Pokorny D, Sosna A. (2008) Can centrifugation affect the morphology of polyethylene wear debris? *Wear* 265(11-12): 1914-1917.